

## **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**

OPDIVO 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**

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms 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 OPDIVO 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 OPDIVO**

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

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.

OPDIVO sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom 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.

### Spezielle Patientenpopulationen

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Ältere Menschen*

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *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. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>1,5 \times$  bis  $3 \times$  die obere Normgrenze [ULN] und beliebiger AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>3 \times$  ULN und beliebiger AST) mit Vorsicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. 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.

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

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO 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 Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung 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.

#### Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Immunvermittelte Pneumonitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen 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 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 (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und mit einer 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 wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Nephritis 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 angewandt 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 angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akuter 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 angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes 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 angewandt 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 myasthenes 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 Infusionsreaktionen 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, okulärem Melanom, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den pivotalen Studien ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 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.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Nivolumab bei vorher unbehandelten Patienten mit positiver BRAF-Mutation des Melanoms

#### Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

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

### **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 die Anwendung systemischer Corticosteroide 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 OPDIVO anzuwenden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, 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 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 Phase-III-Studien beim Melanom (CA209066 und CA209037), waren die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) Müdigkeit (33%), Hautausschlag (20%), Pruritus (18%), Diarrhö (16%) und Übelkeit (14%). 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=474) der Studien CA209037 und CA209066 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 fortgeschrittenem Melanom, behandelt mit Nivolumab 3 mg/kg (CA209066 und CA209037)**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion <sup>a</sup> , Hypersensibilität <sup>a</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperglykämie
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Hyponatriämie, verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom <sup>a</sup> , autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Uveitis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie) <sup>b</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Pneumonitis, Dyspnoe, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation
Gelegentlich	Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>c</sup> , Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie
Gelegentlich	Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen <sup>d</sup> , Arthralgie
<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 (einschließlich peripheres Ödem)
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	AST-Anstieg <sup>e</sup> , ALT-Anstieg <sup>e</sup> , Anstieg des Gesamtbilirubins <sup>e</sup> , Anstieg der alkalischen Phosphatase <sup>e</sup> , Kreatinin-Anstieg <sup>e</sup> , Lymphozytopenie <sup>e</sup> , Thrombozytopenie <sup>e</sup> , Anämie <sup>e</sup>
Häufig	Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Neutropenie <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Berichtet in Studien außerhalb der abgeschlossenen Phase-III-klinischen-Studien beim Melanom (CA209066 und CA209037)

<sup>b</sup> Die Häufigkeit von kardialen Nebenwirkungen war unabhängig vom Kausalzusammenhang in der Nivolumab-Gruppe höher als in der Chemotherapiegruppe bei der Population mit nach CTLA4/BRAF-Inhibitor behandeltem metastasierten Melanom. Die Anzahl der Fälle pro 100 Patientenjahre Exposition war 9,3 gegenüber 0; schwere kardiale Nebenwirkungen wurden bei 4,9% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe beobachtet gegenüber 0 in der Gruppe, die nach Ermessen des Prüfarztes behandelt wurde. Bei der Population mit metastasiertem Melanom ohne Vorbehandlung war die Häufigkeit von

- Nebenwirkungen in der Nivolumab-Gruppe niedriger gegenüber der Dacarbazin-Gruppe. Alle kardialen Nebenwirkungen mit Ausnahme von Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachykardie und ventrikuläre Arrhythmie) wurden von den Prüfern als nicht zusammenhängend mit Nivolumab betrachtet.
- c Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, folliculären Ausschlag, makulären Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, vesikulären Ausschlag, Dermatitis, Akne-ähnliche Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis.
  - d Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, der Folgendes einschließt: Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskeletäre Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Kieferschmerzen, Wirbelsäulenschmerzen.
  - e Die Häufigkeiten entsprechen dem Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten gekommen ist. Siehe unten („Beschreibung einzelner Nebenwirkungen; Laborwertanomalien“).

### Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die Daten nachstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Nivolumab 3 mg/kg in zwei Phase-III-Studien erhielten (CA209066 und CA209037, siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 2,3% (11/474). Der Schweregrad dieser Fälle wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Fälle vom Grad 2 wurden bei 1,7% (8/474) der Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,1 Monate (Spanne: 0,8-5,1). 8 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,5 mg/kg (Spanne: 0,7-4,8) über einen medianen Zeitraum von 0,6 Monaten (Spanne: 0,1-1,0). Bei 8 Patienten (73%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 1,4 Monaten (Spanne: 0,2-2,8).

#### Immunvermittelte Kolitis

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Diarrhö oder Kolitis 16,5% (78/474). Fälle mit Grad 2 wurden bei 3,2% (15/474) und Fälle mit Grad 3 bei 1,3% (6/474) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,9 Monate (Spanne: 0,0-13,3). 7 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,0 mg/kg (Spanne: 0,6-4,7) über einen medianen Zeitraum von 1,1 Monate (Spanne: 0,1-2,4). Bei 2 Patienten (0,4%) mit Grad-3-Kolitis wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 68 Patienten (88%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 0,3 Monaten (Spanne: 0,0-12,5+); + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

#### Immunvermittelte Hepatitis

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 6,8% (32/474). Fälle mit Grad 2, 3 oder 4 wurden bei 0,8% (4/474), 1,5% (7/474) bzw. 0,4% (2/474) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,5-14,0). 4 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,6 mg/kg (Spanne: 0,4-4,7) über einen medianen Zeitraum von 1,2 Monaten (Spanne: 0,9-1,7). Bei 6 Patienten (1,3%), davon 4 mit Grad-3- und 2 mit Grad-4-Leberwertanomalitäten, wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 26 Patienten (81%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 0,7 Monaten (Spanne: 0,2-9,6+).

### Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung 1,9% (9/474). Fälle mit Grad 2 wurden bei 0,2% (1/474) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 0,6% (3/474) 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 3,5 Monate (Spanne: 0,9-6,4). 4 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,3 mg/kg (Spanne: 0,7-2,1) über einen medianen Zeitraum von 0,5 Monaten (Spanne: 0,2-1,0). Bei 7 Patienten (78%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 1,25 Monaten (Spanne: 0,5- 4,7+).

### Immunvermittelte Endokrinopathien

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose, 7,6% (36/474). Eine Grad-2-Schilddrüsenerkrankung wurde bei 4,2% (20/474) und eine Grad-3-Schilddrüsenerkrankung bei 0,2% (1/474) der Patienten berichtet. Hypophysitis (Grad 3), Nebenniereninsuffizienz (Grad 2), Diabetes mellitus (Grad 2) und diabetische Ketoazidose (Grad 3) wurden jeweils bei 1 Patienten (jeweils 0,2%) berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 2,4 Monate (Spanne: 0,8-10,8). 2 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer initialen Dosis von 0,7 mg/kg über einen Zeitraum von 0,4 Monaten bzw. 1,3 mg/kg über einen Zeitraum von 0,7 Monaten. Bei 18 Patienten (45%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 6,4 Monaten (0,2-15,4+).

### Immunvermittelter Hautausschlag

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Hautausschlag 36,1% (171/474). Fälle mit Grad 2 wurden bei 6,1% (29/474) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 0,8% (4/474) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,4 Monate (Spanne: 0,0-13,1). 2 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer initialen Dosis von 0,7 mg/kg über einen Zeitraum von 0,5 Monaten bzw. 0,9 mg/kg über einen Zeitraum von 0,1 Monaten. Bei 87 Patienten (51%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 4,6 Monaten (0,0-19,1<sup>+</sup>).

### Infusionsreaktionen

In den Studien CA209066 und CA209037 war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktionen 5,3% (25/474), einschließlich eines Falls mit Grad 3 bei einem Patienten (0,2%).

### Laborwertanomalien

Der Anteil der Patienten, bei denen es in den Studien CA209066 und CA209037 zu einer Laborwertanomalie Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn kam war 4,6% für Anämie (alle Grad 3), 0,2% für Thrombozytopenie, 7% für Lymphozytopenie, 0,9% für Neutropenie, 2,4% für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 3,3% für AST-Anstieg, 2,4% für ALT-Anstieg, 1,5% für Anstieg des Gesamtbilirubins und 0,9% für Kreatininanstieg.

### Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewandten Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion auf Nivolumab. Von den 388 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 30 Patienten (7,7%) mittels eines Elektrochemolumineszenz-(ECL)-Assays positiv auf das Vorliegen von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen das Medikament getestet. Nur 2 Patienten (0,5%) wurden als anhaltend positiv betrachtet. Neutralisierende Antikörper wurden nur bei 2 (0,5%) 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. Dacarbazin (CA209066)

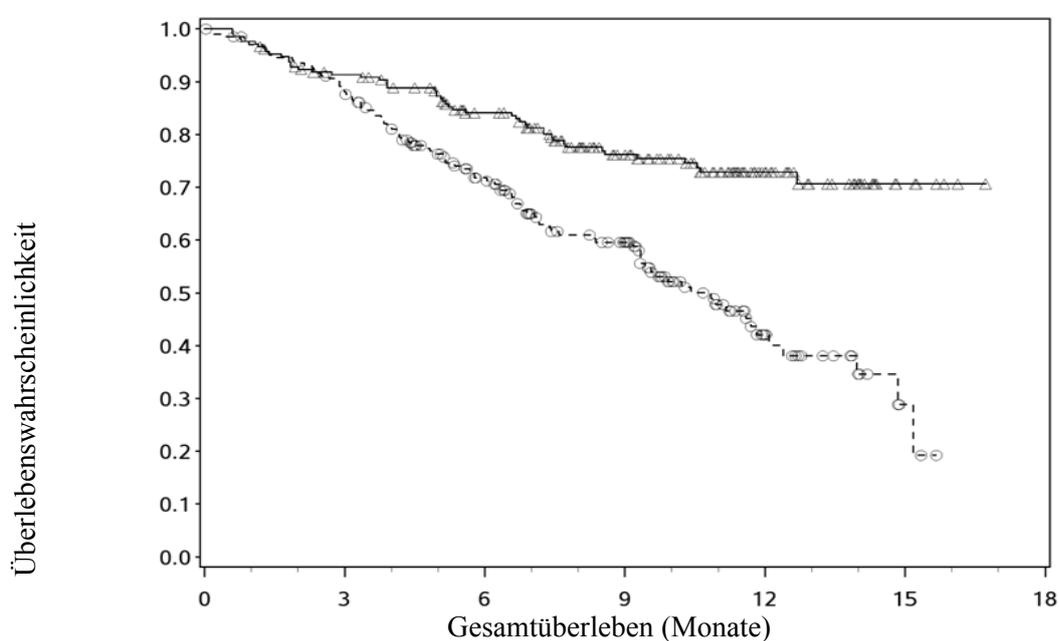
Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CA209066) untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen mit bestätigtem, behandlungsnaivem Melanom vom BRAF-Wildtyp im Stadium III oder IV und mit einem Leistungsstatus von 0 oder 1 nach der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Performance-Status). Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 418 Patienten entweder für Nivolumab (n=210), das in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde oder für Dacarbazin (n=208), das zu 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 3 Wochen verabreicht wurde, randomisiert. Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Status und M-Stadium (M0/M1a/M1b versus M1c) stratifiziert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Eine Behandlung nach Krankheitsprogression wurde für Patienten zugelassen, die, nach Ermessen des Prüfarztes, klinisch profitierten und keine erheblichen Nebenwirkungen zeigten. Tumorbeurteilungen wurden gemäß der "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST), Version 1.1, zum ersten Mal 9 Wochen nach Randomisierung und dann im ersten Jahr alle 6 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Das primäre

Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren das von den Prüfarzten bewertete progressionsfreie Überleben (progression-free survival = PFS) und die objektive Ansprechrates (objective response rate = ORR). Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren etwa gleich. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre (Spanne: 18-87), 59% waren männlich und 99,5% waren weiß. Die meisten Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 (64%) oder 1 (34%). 61% der Patienten hatten bei Studienbeginn einen Krankheitsstatus von M1c. 74% der Patienten hatten ein kutanes Melanom und 11% ein Melanom der Schleimhaut; 35% der Patienten hatten PD-L1-positives Melanom ( $\geq 5\%$  Tumorzellmembranexpression). 16% der Patienten hatten zuvor eine adjuvante Therapie erhalten; die häufigste adjuvante Behandlung war Interferon (9%). 4% der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und 37% der Patienten hatten zu Studienbeginn einen LDH-Ausgangsspiegel über dem oberen Normbereich (ULN).

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

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209066)**



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab

210      185      150      105      45      8      0

Dacarbazin

208      177      123      82      22      3      0

—△— Nivolumab (Ereignisse: 50/210), Median und 95% CI: NA

- - -○- - - Dacarbazin (Ereignisse: 96/208), Median und 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Der beobachtete Gesamtüberlebensvorteil wurde durchgehend in verschiedenen Patienten-Untergruppen nachgewiesen, einschließlich Ausgangs-ECOG-Performance-Status, M-Stadium, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und Ausgangs-LDH-Werten. Der Überlebensvorteil wurde unabhängig davon beobachtet, ob die PD-L1-Expression über oder unter einer PD-L1-Tumormembranexpressionsgrenze von 5% oder 10% lag.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Wirkung von Nivolumab mit Verzögerung einsetzt, so dass es 2-3 Monate dauern kann bis der Vorteil von Nivolumab gegenüber Chemotherapie zum Tragen kommt.

Die Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (CA209066)**

	<b>Nivolumab (n=210)</b>	<b>Dacarbazin (n=208)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
Ereignisse	50 (23,8)	96 (46,2)
Hazard-Ratio		0,42
99,79% CI		(0,25; 0,73)
95% CI		(0,30; 0,60)
p-Wert		<0,0001
Median (95% CI)	Nicht erreicht	10,8 (9,33; 12,09)
Rate (95% CI)		
Nach 6 Monaten	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Nach 12 Monaten	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Ereignisse	108 (51,4)	163 (78,4)
Hazard-Ratio		0,43
95% CI		(0,34; 0,56)
p-Wert		<0,0001
Median (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Rate (95% CI)		
Nach 6 Monaten	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Nach 12 Monaten	41,8 (34,0; 49,3)	NA
<b>Bestätigtes objektives Ansprechen</b>		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Quotenverhältnis (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-Wert		<0,0001
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
<b>Mediane Ansprechdauer</b>		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (0 <sup>+</sup> - 12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1 - 10,0 <sup>+</sup> )
<b>Mediane Zeit bis zum Ansprechen</b>		
Monate (Spanne)	2,1 (1,2 - 7,6)	2,1 (1,8 - 3,6)

“<sup>+</sup>” kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

#### Randomisierte Phase-III-Studie vs. Chemotherapie (CA209037)

Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209037) untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen es unter oder nach Ipilimumab und, bei positiver BRAF-V600-Mutation, auch unter oder nach einer Behandlung mit einem BRAF-Kinase-Inhibitor zu einer Progression kam. Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem Melanom oder früheren unter Ipilimumab aufgetretenen schwerwiegenden (Grad 4 nach CTCAE v4.0) Nebenwirkungen (ausgenommen zurückgebildete Übelkeit, Müdigkeit, Infusionsreaktionen oder Endokrinopathien) waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 405 Patienten entweder für Nivolumab (n=272), das in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde, oder für Chemotherapie (n=133) randomisiert. Die Chemotherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes mit Dacarbazin (1000 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) oder Carboplatin (AUC 6 alle 3 Wochen) und Paclitaxel

(175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen). Die Randomisierung wurde nach BRAF- und PD-L1-Status und bestem Ansprechen auf zuvor erhaltenes Ipilimumab stratifiziert.

Die koprimären Wirksamkeitskriterien waren bestätigtes ORR bei den ersten 120 Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, beurteilt nach RECIST 1.1 durch ein unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (IRRC) und Vergleich des OS unter Nivolumab mit dem unter Chemotherapie. Weitere Wirksamkeitskriterien beinhalteten Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens.

Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne: 23-88). 64% der Patienten waren männlich und 98% weiß. Der ECOG-Performance-Status war 0 bei 61% der Patienten und 1 bei 39% der Patienten. Die meisten (75%) Patienten hatten bei Studienbeginn einen Krankheitsstatus von M1c. 73% der Patienten hatten ein kutanes Melanom, 10% ein Melanom der Schleimhaut. 27% der Patienten hatten eine systemische Vorbehandlung, 51% 2 Vorbehandlungen und 21% >2 Vorbehandlungen erhalten. 22% der Patienten hatten Tumore, die positiv auf eine BRAF-Mutation getestet worden waren und 50% der Patienten hatten Tumore, die als PD-L1-positiv betrachtet wurden. 64% der Patienten haben klinisch nicht von einer Vorbehandlung mit Ipilimumab profitiert (CR/PR oder SD). Die Ausgangsmerkmale waren in den Gruppen etwa gleich, mit Ausnahme des Anteils von Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (19% in der Nivolumab-Gruppe und 13% in der Chemotherapiegruppe) und Patienten mit einem LDH oberhalb des Normwertes zu Studienbeginn (51% bzw. 35%).

Zum Zeitpunkt dieser finalen ORR-Analyse wurden die Ergebnisse von 120 mit Nivolumab und 47 mit Chemotherapie behandelten Patienten ausgewertet, die mindestens 6 Monate nachbeobachtet worden waren. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Bestes Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (CA209037)**

	<b>Nivolumab (n=120)</b>	<b>Chemotherapie (n=47)</b>
<b>Bestätigtes objektives Ansprechen (IRRC)</b>	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	4 (3,3%)	0
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Mediane Ansprechdauer</b>		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht	3,6 (Nicht vorhanden)
<b>Mediane Zeit bis zum Ansprechen</b>		
Monate (Spanne)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Objektives Ansprechen auf Nivolumab (gemäß der Definition des koprimären Endpunkts) wurde bei Patienten mit oder ohne positiver BRAF-Mutation des Melanoms beobachtet. Bei den Patienten, die Nivolumab erhielten, betrug die ORR in der Untergruppe mit BRAF-Mutation (n=26) 23% (95% CI: 9,0; 43,6) und 34% (95% CI: 24,6; 44,5) bei Patienten mit einem Tumor vom BRAF-Wildtyp (n=94). Objektives Ansprechen auf Nivolumab wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten PD-L1-negative oder PD-L1-positive Tumore hatten (Tumormembranexpressionsgrenze 5% oder 10%). Die Rolle dieses Biomarkers (PD-L1-Expression) ist nicht vollständig geklärt.

Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt der PFS-Analyse nur qualitativ auswertbar. Bei der Interims-OS-Analyse gab es zwischen Nivolumab und Chemotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es ist anzumerken, dass die Analyse nicht für die potenziell verzerrenden Auswirkungen einer

nachfolgenden Therapie adjustiert wurde und dass 42 (31,6%) Patienten im Chemotherapiearm nachfolgend eine Anti-PD1-Behandlung erhielten.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Wirkung von Nivolumab mit Verzögerung einsetzt, so dass es 2-3 Monate dauern kann bis der Vorteil von Nivolumab gegenüber Chemotherapie zum Tragen kommt.

Die vom Prüfarzt beurteilten bestätigten ORRs bei allen behandelten Patienten waren 25,7% [95% CI: 20,6; 31,4] in der Nivolumab-Gruppe (n=268) gegenüber 10,8% [95% CI: 5,5; 18,5] in der Chemotherapie-Gruppe (n=102), mit einer ORR-Differenz von 15,0% (95% CI: 6,0; 22,2). Die vom Prüfarzt beurteilten bestätigten ORRs bei Patienten mit positiver BRAF-Mutation (n=79) waren 19,3% [95% CI: 10,0; 31,9] gegenüber 13,6% [95% CI: 2,9; 34,9]), bzw. bei Patienten mit BRAF-Wildtyp (n=291) 27,5% [95% CI: 21,6; 34,0] gegenüber 10,0% [95% CI: 4,4; 18,8]), jeweils bei der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Chemotherapie-Gruppe.

Numerisch war das PFS in der Nivolumab-Gruppe besser als in der Chemotherapie-Gruppe in Bezug auf alle randomisierten Patienten, den Patienten mit positiver BRAF-Mutation und den Patienten mit BRAF-Wildtyp (HRs 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97]; 0,98 [95% CI: 0,56; 1,70] bzw. 0,63 [95% CI: 0,47; 0,85]).

#### 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.

#### Offene Dosisescalationsstudie der Phase I (MDX1106-03)

Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab wurden in einer offenen Dosisescalationsstudie der Phase I bei verschiedenen Tumorarten (einschließlich malignes Melanom) untersucht. Von den 306 vorbehandelten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 107 ein Melanom und erhielten maximal 2 Jahre lang Nivolumab in einer Dosierung von 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg oder 10 mg/kg. In dieser Patientengruppe wurde bei 33 Patienten (31%) über ein objektives Ansprechen mit einer medianen Ansprechdauer von 22,9 Monaten berichtet (95% CI: 17,0; NR). Das mediane PFS betrug 3,7 Monate (95% CI: 1,9; 9,3). Das mediane OS war 17,3 Monate (95% CI: 12,5; 36,7) und die berechneten OS-Raten waren 63% (95% CI: 53; 71) nach 1 Jahr, 48% (95% CI: 38; 57) nach 2 Jahren und 41% (95% CI: 31; 51) nach 3 Jahren.

#### 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 ( $GFR < 90$  und  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=379), mäßiger ( $GFR < 60$  und  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=179) oder schwerer ( $GFR < 30$  und  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $GFR \geq 90$  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  $AST > ULN$  gemäß der Definition der Kriterien des National Cancer Institute zur Leberfunktionsstörung; n=92) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und  $AST \leq ULN$ ; 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 beliebiger AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN und beliebiger 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. OPDIVO 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 OPDIVO-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<sup>o</sup>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 OPDIVO-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 OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-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.

OPDIVO 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 OPDIVO-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 OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-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 OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Die OPDIVO-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 OPDIVO-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/1/15/1014/001-002

**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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO-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): 1. Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209037 vorlegen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit Nivolumab versus einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastatischem) Melanom mit Progression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie.</p>	<p>Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2016 vorzulegen</p>
<p>2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): 2. Der Zulassungsinhaber muss eine aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209066 vorlegen: Eine Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Dacarbazin bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom vom BRAF-Wildtyp ohne Vorbehandlung.</p>	<p>Die aktualisierten Daten/der Studienbericht ist bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen</p>
<p>3. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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>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>3. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zur Interaktion zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression in Phase I (CA209009, CA209038 und CA209064).</li> <li>4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression, die in der Studie CA209-066 durchgeführt werden.</li> <li>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

OPDIVO 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/1/15/1014/001 40 mg-Durchstechflasche  
EU/1/15/1014/002 100 mg-Durchstechflasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**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**

OPDIVO 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

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

#### 1. Was ist OPDIVO und wofür wird es angewendet?

OPDIVO ist ein Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (eine Form von Hautkrebs) bei Erwachsenen. Es enthält den Wirkstoff Nivolumab, einen monoklonalen Antikörper. Das ist ein Eiweißtyp, 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 Melanomzellen gefördert.

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

**OPDIVO 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 OPDIVO anwenden. OPDIVO 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.
- **Anomale Nierenfunktionstests oder Nierenprobleme.** 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 OPDIVO auslassen
- oder die Behandlung mit OPDIVO 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 OPDIVO erhalten, wenn**

- Sie eine **Autoimmunkrankheit** haben (ein Zustand, bei dem der Körper seine eigenen Zellen angreift);
- Sie ein **Melanom des Auges** haben;
- Sie zuvor Ipilimumab, ein anderes Medikament zur Melanombehandlung, erhalten haben und bei Ihnen durch dieses Medikament **schwerwiegende Nebenwirkungen** aufgetreten sind.

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Anwendung von OPDIVO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Bevor Sie OPDIVO anwenden, informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die das Immunsystem unterdrücken, wie z.B. Corticosteroide, da diese Arzneimittel die Wirkung von OPDIVO beeinflussen können. Wenn Sie einmal mit OPDIVO 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 OPDIVO nicht, wenn Sie schwanger sind**, außer Ihr Arzt hat dies ausdrücklich angeordnet. Die Auswirkungen von OPDIVO 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 OPDIVO behandelt werden.

- Sollten Sie während der Behandlung mit OPDIVO 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 OPDIVO 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.

#### **OPDIVO enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist OPDIVO anzuwenden?**

#### **Wie viel OPDIVO wird verabreicht?**

Die bei Ihnen anzuwendende Menge OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO für die erforderliche Dosis benötigt.

#### **Wie wird OPDIVO angewendet?**

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

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

#### **Wenn Sie eine Dosis OPDIVO vergessen haben**

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

#### **Wenn Sie die Anwendung von OPDIVO abbrechen**

Bei einem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels aufhören. Brechen Sie deshalb die Behandlung mit OPDIVO 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.** OPDIVO 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)**

- Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle), Übelkeit
- Hautausschlag, Juckreiz
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl

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

- Infektionen der oberen Atemwege
- Unterfunktion der Schilddrüse, welche Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann, Überfunktion der Schilddrüse, was einen schnelleren Herzschlag, Schwitzen und Gewichtsverlust verursachen kann
- Hohe Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Geringe Natriumspiegel im Blut (Hyponatriämie), verminderter Appetit
- Nervenentzündungen, die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in Armen und Beinen hervorrufen; Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Lungenentzündung (Pneumonitis), gekennzeichnet durch Husten und Atembeschwerden; Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Husten
- Darmentzündung (Kolitis), Mundgeschwüre und Fieberbläschen (Stomatitis), Erbrechen, Magenschmerzen, Verstopfung
- Fleckige Veränderung der Hautfarbe (Vitiligo), trockene Haut, Hautrötung, ungewöhnlicher Haarverlust oder Ausdünnung der Haare
- Schmerzen in Muskeln, Knochen und Gelenken
- Fieber, Schwellungen (Ödeme)
- Allergische Reaktion, Reaktionen bedingt durch die Arzneimittelinfusion

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

- Verringerte Ausschüttung von Hormonen, die in den Nebennieren (Drüsen, die oberhalb der Nieren liegen) produziert werden, Unterfunktion (Hypopituitarismus) oder Entzündung (Hypophysitis) der Hypophyse, einer Drüse die an der Hirnbasis liegt, Schwellung der Schilddrüse, durch Diabetes entstandene Säure im Blut (diabetische Ketoazidose), Diabetes
- Vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Extremitäten verursacht (Guillain-Barré-Syndrom); Verlust der Schutzschicht um die Nerven herum (Demyelinisierung); ein Zustand, bei dem die Muskeln schwach werden und leicht ermüden (myasthenes Syndrom); Nervenentzündung, ausgelöst durch den eigenen Körper, der sich selbst angreift, was Taubheitsgefühl, Schwäche, kribbelnde oder brennende Schmerzen verursacht
- Augenentzündung, die Schmerzen oder Rötung verursacht, Sehstörungen oder verschwommenes Sehen
- Veränderungen des Herzrhythmus oder Geschwindigkeit des Herzschlags
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Schwere Hauterkrankung, die rote, häufig juckende Flecken, ähnlich dem Ausschlag bei Masern, verursacht und die an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und am Rest des Körpers beginnt (Erythema multiforme); Hautkrankheit mit verdickten Flecken roter Haut, häufig mit silbriger Abschuppung (Psoriasis); Hauterkrankung des Gesichts, bei der Nase und Wangen ungewöhnlich rot sind (Rosazea)
- Nierenentzündung, 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 Untersuchungsergebnissen**

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

- Anomale Leberfunktionstests (Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder alkalische Phosphatase im Blut, erhöhter Blutspiegel des Abbauprodukts Bilirubin)
- Anomale Nierenfunktionstests (erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut)
- Erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (transportieren Sauerstoff), weißer Blutkörperchen (wehren Infektionen ab) oder der Blutplättchen (unterstützen die Blutgerinnung).
- 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 „OPDIVO enthält Natrium“), Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie OPDIVO aussieht und Inhalt der Packung**

OPDIVO 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

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

**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

**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 OPDIVO**

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 Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-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 OPDIVO-Konzentrats**, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-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.

OPDIVO 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 OPDIVO-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 OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-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 OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion **intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten**.

Die OPDIVO-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 OPDIVO-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

OPDIVO 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. OPDIVO darf nicht eingefroren werden.

Verwenden Sie OPDIVO 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.

#### OPDIVO-Infusion

Die OPDIVO-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.