

▼ 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 Schweb-

stoffe 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.

OPDIVO sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die trotz Be-

handlungsmodifikation (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 × bis 3 × die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 3 × ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
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 ^a 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).

^a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

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 µm 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 wieder auftretenden 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 Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab unter engmaschiger Überwachung erhalten.

Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 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 Patientenpopulatio-

nen 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 embryofatale 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 Nebenwirkungen berichtet. Die meisten davon, einschließlich schwerwiegende Nebenwirkungen, bildeten sich nach Initiierung geeigneter medizinischer Therapie oder nach Absetzen von Nivolumab zurück (siehe unten "Beschreibung einzelner Nebenwirkungen").

Im zusammengefassten Datensatz zweier Phase-III-Studien beim Melanom (CA209066 und CA209037), waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schweregrade aufgeführt.

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, behandelt mit Nivolumab 3 mg/kg (CA209066 und CA209037)

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

^a Berichtet in Studien außerhalb der abgeschlossenen Phase-III-klinischen-Studien beim Melanom (CA209066 und CA209037)

^b 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 Prüfarzten als nicht zusammenhängend mit Nivolumab betrachtet.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 2

- c Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, follikulären 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“).

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+).

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 anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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/m² 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). Se-

kundäre Wirksamkeitskriterien waren das von den Prüfarzten bewertete progressionsfreie Überleben (progression-free survival = PFS) und die objektive Ansprechrate (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 (≥ 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.

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-Tumor-membranexpressionsgrenze 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 Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens sind in Tabelle 3 auf Seite 7 dargestellt.

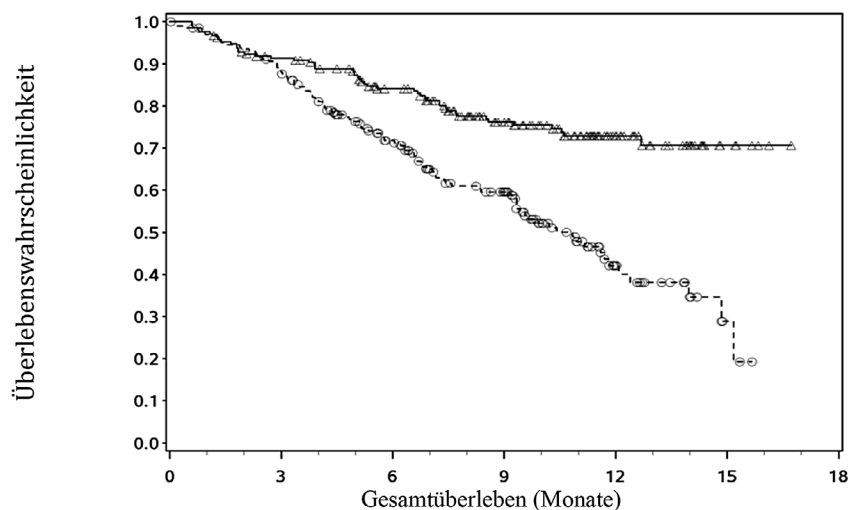
Randomisierte Phase-III-Studie vs. Chemotherapie (CA209037)

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/m² alle 3 Wochen) oder Carboplatin (AUC 6 alle 3 Wochen) und Paclitaxel (175 mg/m² 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

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)

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (CA209066)

	Nivolumab (n = 210)	Dacarbazin (n = 208)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	50 (23,8)	96 (46,2)
Hazard-Ratio		0,42
95 % 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)
Progressionsfreies Überleben		
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
Bestätigtes objektives Ansprechen		
	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%)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (0+ – 12,5+)	6,0 (1,1 – 10,0+)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,1 (1,2 – 7,6)	2,1 (1,8 – 3,6)

“+” kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

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

	Nivolumab (n = 120)	Chemotherapie (n = 47)
Bestätigtes objektives Ansprechen (IRRC)		
	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%)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht	3,6 (Nicht vorhanden)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,1 (1,6 – 7,4)	3,5 (2,1 – 6,1)

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.

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 (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) berichtet.

Offene Dosisesskalationsstudie der Phase I (MDX1106-03)

Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab wurden in einer offenen Dosisesskalationsstudie 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), mäßiger (GFR < 60 und ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) oder schwerer (GFR < 30 und ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; 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 beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 3 \times ULN$ und beliebige AST) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Mausmodellen zur Schwangerschaft wurde gezeigt, dass durch eine Blockade des PD-L1-Signals die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und die Abortrate steigt. Die Wirkungen von Nivolumab auf die pränatal 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)
Diethylenetriaminpentaessigsäure (Pentet-säure)
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 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (be-



schichtetes 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 × 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

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Telefon: (089) 1 21 42-0
Telefax: (089) 1 21 42-3 92

Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: medwiss.info@bms.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt