



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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

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

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1

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

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

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

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

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

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

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

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Kinder und Jugendliche

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

##### Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Ab-

schnitte 5.1 und 5.2). Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

##### Eingeschränkte Leberfunktion

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

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



funktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$  und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

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

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

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Therapie mit Corticosteroiden nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Anwendung von Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

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

Nivolumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen

immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

#### Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

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

#### Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

#### Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

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

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

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

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes



mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

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

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

#### Immunvermittelter Hautausschlag

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

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

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

#### Infusionsreaktionen

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

#### Spezielle Patientenpopulationen

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

#### Patienten mit natriumarmer/kochsalzreicher Diät

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

#### Patientenkarte

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

#### Andere Arten von Wechselwirkungen

##### Systemische Immunsuppression

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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



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



## Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

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

### Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

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

### Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

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

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

(8,1 %) mit NSCLC, die Nivolumab 3 mg/kg erhielten, Pneumonitis berichtet, darunter war ein Patient mit Grad 4.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 11,6 Wochen (Spanne: 2,6–85,1). 11 Patienten

erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,1 mg/kg (Spanne: 0,5–4,0) über einen medianen Zeitraum von 4,3 Wochen (Spanne: 0,6–13,1). Bei 8 Patienten, einschließ-



lich der 4 Patienten mit Grad 3, wurde Nivolumab aufgrund von Pneumonitis dauerhaft abgesetzt. Bei allen 13 Patienten kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 3,9 Wochen (Spanne: 0,6–13,4).

#### **Immunvermittelte Kolitis**

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

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

#### **Immunvermittelte Hepatitis**

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

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

#### **Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung**

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

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

#### **Immunvermittelte Endokrinopathien**

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Thyroiditis, 4,4 % (11/248). Fälle mit Grad 2

wurden bei 3,6 % (9/248) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Schilddrüsenerkrankungen mit Grad 3–5 berichtet. Die Häufigkeit von Nebenniereninsuffizienz war 0,4 % (1/248; Grad 3). In diesen Studien wurden keine Fälle von Hypophysitis, Diabetes mellitus oder diabetischer Ketoazidose berichtet.

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

#### **Immunvermittelter Hautausschlag**

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

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

#### **Infusionsreaktionen**

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

#### **Laborwertanomalien**

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

In der Studie CA209017 wurde Hyperkalzämie in der Nivolumab-Gruppe häufiger berichtet (31/130, 24 %) als in der Docetaxel-

Gruppe (9/124, 7 %). Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt. Obwohl Hyperparathyreoidismus in der Studie CA209017 nicht berichtet wurde, könnte immunvermittelter Hyperparathyreoidismus in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Assoziation mit Hypophosphatämie (berichtet bei 6 hyperkalzämischen Patienten in dieser Studie).

#### **Immunogenität**

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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](http://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 Immunoglobulin-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

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



ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

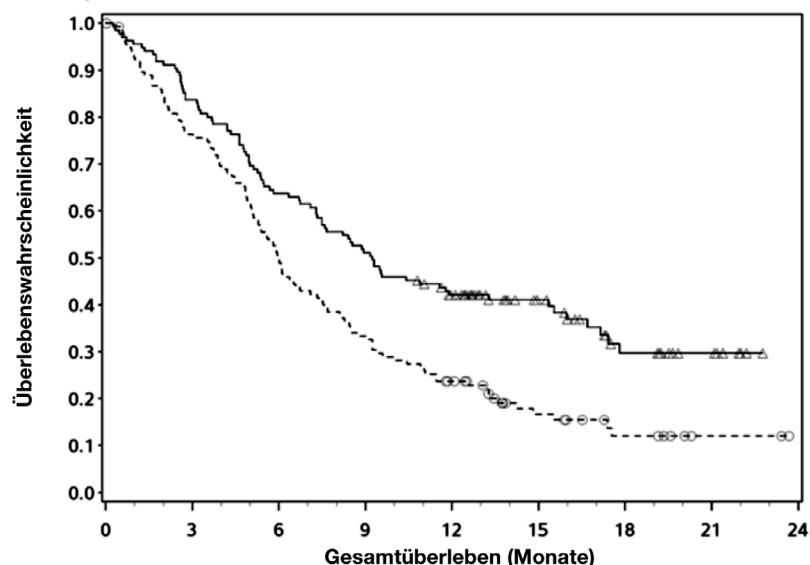
## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Insgesamt wurden 272 Patienten entweder für Nivolumab, das in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde (n = 135), oder für Docetaxel, das zu 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verabreicht wurde (n = 137), randomisiert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen ersichtlich war oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden gemäß der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“ (RECIST), Version 1.1, das erste Mal 9 Wochen nach Randomisierung und anschließend alle 6 Wochen durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die von den Prüfern bewertete objektive Ansprechrate (Objective Response Rate = ORR) und das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival = PFS). Zusätzlich wurde die Verbesserung der Symptome und der allgemeine Gesundheitszustand anhand des durchschnittlichen Symptombelastungsindex des „Lung Cancer Symptom Score

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



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (Ereignisse: 86/135), Median und 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

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

(LCSS)“ bzw. mit der „EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS)“ bewertet.

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

Die Kaplan-Meier-Kurven des OS sind in Abbildung 1 (siehe oben) dargestellt.

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

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

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 auf Seite 7 dargestellt.

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

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

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

### Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten

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

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nivolumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von soliden malignen Tumoren gewährt (siehe



**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (CA209017)**

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

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 µg/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 Filtrations-

rate (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 m<sup>2</sup>; n = 379), mäßiger (GFR < 60 und ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) oder schwerer (GFR < 30 und ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 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 × bis 1,5 × 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 ≤ 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 × bis 3 × ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 3 × ULN und beliebige AST) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Fertilitätsstudien wurden für Nivolumab nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat  
Natriumchlorid  
Mannitol (E421)  
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentessigsäure)  
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

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



Bristol-Myers Squibb

anderen Arzneimitteln gemischt werden. Nivolumab BMS sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche  
2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

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

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Nivolumab BMS-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20°C–25°C und Raumbeleuchtung (dieser 4-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).  
Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Zubereitung und Anwendung

### Berechnung der Dosis

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

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg × die empfohlene Dosis in mg/kg.

- Das Volumen des Nivolumab BMS-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des Nivolumab BMS-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

### Zubereitung der Infusion

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

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

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

### SCHRITT 1

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

### SCHRITT 2

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

### Anwendung

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

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

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

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

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

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

### Entsorgung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1026/001–002

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juli 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 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](mailto:medwiss.info@bms.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt