

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Nivolumab

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist OPDIVO und wofür wird es angewendet?

OPDIVO ist ein Arzneimittel zur Behandlung des

- fortgeschrittenen Melanoms (eine Form von Hautkrebs) bei Erwachsenen
- Melanoms nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (eine Behandlung nach Operation wird adjuvante Behandlung genannt)
- fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (eine Form von Lungenkrebs) bei Erwachsenen
- fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (fortgeschrittener Nierenkrebs) bei Erwachsenen
- klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen, das nach vorherigen Therapien wieder aufgetreten ist oder das auf vorherige Therapien nicht angesprochen hat. Die vorherigen Therapien beinhalten eine autologe Stammzelltransplantation (eine Transplantation Ihrer körpereigenen blutproduzierenden Zellen)
- fortgeschrittenen Karzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen
- fortgeschrittenen Urothelkarzinoms (Harnblase sowie ableitende Harnwege) bei Erwachsenen
- fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms (Speiseröhrenkrebs) bei Erwachsenen.

Es enthält den Wirkstoff Nivolumab, einen monoklonalen Antikörper. Das ist ein Eiweißtyp, der darauf ausgelegt ist, eine spezielle Zielsubstanz im Körper zu erkennen und daran zu binden.

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

OPDIVO kann in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten angewendet werden. Es ist wichtig, dass Sie dazu auch die Gebrauchsinformationen für diese anderen Arzneimittel lesen. Sollten Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

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

OPDIVO darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- **Probleme mit dem Herz** wie Veränderungen des Rhythmus oder der Herzfrequenz oder einen abnormalen Herzrhythmus.
- **Probleme mit der Lunge** wie Atembeschwerden oder Husten. Dies können Anzeichen für eine Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung) sein.
- **Durchfall** (wässrige, lockere oder weiche Stühle) oder Symptome einer **Darmentzündung** (Kolitis) wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl.
- **Leberentzündung (Hepatitis)** Anzeichen und Symptome einer Hepatitis können unter anderem anomale Leberfunktionstests, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht), Schmerzen im rechten Bauchbereich oder Müdigkeit sein.
- **Nierenentzündung oder Nierenprobleme**. Anzeichen und Symptome können unter anderem anomale Nierenfunktionstests oder ein erniedrigtes Urinvolumen sein.
- **Probleme der Hormondrüsen** (einschließlich der Hirnanhangdrüse, Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennieren), wodurch die Drüsenfunktion beeinträchtigt werden kann. Anzeichen und Symptome dafür, dass die Drüsen nicht richtig arbeiten, können unter anderem Erschöpfung (extreme Müdigkeit), Gewichtsveränderungen oder Kopfschmerzen, eine verringerte Kalziumkonzentration im Blut und Sehstörungen sein.
- **Diabetes** (Symptome sind u.a. übermäßiger Durst, stark vermehrte Urinausscheidung, erhöhter Appetit bei Gewichtsverlust, Gefühl von Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Deprimiertheit, Gereiztheit und allgemeines Unwohlsein) oder **diabetische Ketoazidose** (durch Diabetes entstandene Säure im Blut).
- **Hautentzündungen**, die zu schweren Hautreaktionen (bekannt als **toxische epidermale Nekrose** und **Stevens-Johnson-Syndrom**) führen können. Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen können Hautausschlag und Hautjucken sowie Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich) sein.
- **Entzündungen der Muskeln** wie Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels), Myositis (Entzündung der Muskeln) und Rhabdomyolyse (Steifheit von Muskeln und Gelenken, Muskelkrämpfe). Anzeichen und Symptome können Muskelschmerzen, Steifheit, Schwäche, Schmerzen im Brustkorb oder schwere Abgeschlagenheit sein.
- **Abstoßung eines soliden Organtransplantats**.
- **Transplantat-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host-Krankheit = GvHD)**.
- **Hämophagozytische Lymphohistiozytose**. Eine seltene Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele der ansonsten normalen infektionsbekämpfenden Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert. Zu den Symptomen können eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, Vergrößerung der Lymphknoten, Atemprobleme, Neigung zu Blutergüssen, Abnormalitäten der Nieren und Herzprobleme zählen.

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

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

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

Besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Pflegekraft, bevor Sie OPDIVO erhalten, wenn

- Sie eine **Autoimmunkrankheit** haben (ein Zustand, bei dem der Körper seine eigenen Zellen angreift);
- Sie ein **Melanom des Auges** haben;
- Sie zuvor Ipilimumab, ein anderes Medikament zur Melanombehandlung, erhalten haben und bei Ihnen durch dieses Medikament **schwerwiegende Nebenwirkungen** aufgetreten sind;
- Ihnen mitgeteilt wurde, dass sich bei Ihnen **Krebsmetastasen im Gehirn gebildet haben**;
- in Ihrer Krankengeschichte **Lungenentzündung** vorkam;
- Sie **Arzneimittel** genommen haben, die **Ihr Immunsystem unterdrücken**.

Komplikationen bei Stammzelltransplantationen, für die Stammzellen von einem Spender verwendet werden (allogen) nach Behandlung mit OPDIVO. Diese Komplikationen können schwerwiegend sein und zum Tod führen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen für Komplikationen hin überwachen, wenn Sie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von OPDIVO zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben; dennoch sollten Sie bei diesen Tätigkeiten vorsichtig sein, bis Sie sicher sind, dass OPDIVO Sie nicht beeinträchtigt.

OPDIVO enthält Natrium

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit OPDIVO behandelt werden, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen. Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Konzentrat. OPDIVO enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro

24-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 %, 1,25 % oder 3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

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

3. Wie ist OPDIVO anzuwenden?

Wie viel OPDIVO wird verabreicht?

Wenn OPDIVO allein verabreicht wird, beträgt die empfohlene Dosis entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen je nach Indikation.

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von Hautkrebs angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO während der ersten 4 Anwendungen 1 mg Nivolumab pro Kilogramm Ihres Körpergewichts (Kombinationsphase). Danach beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen (Einzelsubstanzphase).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO während der ersten 4 Anwendungen 3 mg Nivolumab pro Kilogramm Ihres Körpergewichts (Kombinationsphase). Danach beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen (Einzelsubstanzphase).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO 360 mg alle 3 Wochen.

Nach Abschluss von 2 Chemotherapiezyklen wird OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab gegeben. Dafür beträgt die empfohlene Dosis von OPDIVO 360 mg alle 3 Wochen.

Abhängig von Ihrer Dosis wird vor der Anwendung die geeignete Menge OPDIVO mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder einer Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO für die erforderliche Dosis benötigt.

Wie wird OPDIVO angewendet?

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

OPDIVO wird Ihnen alle 2 oder 4 Wochen als Infusion (Tropf) in eine Vene (intravenös) über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten verabreicht je nachdem welche Dosierung Sie bekommen. Ihr Arzt wird Ihnen OPDIVO so lange verabreichen, wie Sie davon profitieren, oder bis Sie die Behandlung nicht mehr vertragen.

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, erhalten Sie bei den ersten 4 Anwendungen alle 3 Wochen eine 30-minütige Infusion (Kombinationsphase). Danach erhalten Sie OPDIVO alle 2 oder 4 Wochen als 30 oder 60-minütige Infusion je nachdem welche Dosierung Sie bekommen (Einzelsubstanzphase).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) angewendet wird, erhalten Sie alle 3 Wochen eine 30-minütige Infusion.

Wenn Sie eine Dosis OPDIVO vergessen haben

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

Wenn Sie die Anwendung von OPDIVO abbrechen

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

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

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab oder in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie angewendet wird, erhalten sie zuerst OPDIVO gefolgt von Ipilimumab und dann Chemotherapie.

Bitte lesen Sie die Packungsbeilage der anderen Krebsmedikamente um die Anwendung dieser Arzneimittel zu verstehen. Sollten Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn **OPDIVO alleine** angewendet wurde:

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

- Niedrige Werte einiger weißer Blutzellen
- Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle), Übelkeit
- Hautausschlag manchmal mit Blasenbildung, Juckreiz
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Infektionen der oberen Atemwege
- Allergische Reaktion, Reaktionen, die mit der Infusion des Arzneimittels zusammenhängen
- Unterfunktion der Schilddrüse (was Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was einen schnelleren Herzschlag, Schwitzen und Gewichtsverlust verursachen kann)
- Verminderter Appetit
- Nervenentzündungen (die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in Armen und Beinen hervorrufen), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Lungenentzündung (Pneumonitis), gekennzeichnet durch Husten und Atembeschwerden; Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Husten
- Darmentzündung (Kolitis), Mundgeschwüre und Fieberbläschen (Stomatitis), Erbrechen, Magenschmerzen, Verstopfung, trockener Mund
- Fleckige Veränderung der Hautfarbe (Vitiligo), trockene Haut, Hautrötung, ungewöhnlicher Haarverlust oder Ausdünnung der Haare
- Schmerzen in Muskeln, Knochen (muskuloskelettale Schmerzen) und Gelenken (Arthralgie)
- Fieber, Schwellungen (Ödeme)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- Schwere Lungenentzündung (Pneumonie), Bronchitis

- Erhöhte Werte einiger weißer Blutzellen
- Verringerte Ausschüttung von Hormonen, die in den Nebennieren (Drüsen, die oberhalb der Nieren liegen) produziert werden, Unterfunktion (Hypopituitarismus) oder Entzündung (Hypophysitis) der Hypophyse, einer Drüse die an der Hirnbasis liegt, Schwellung der Schilddrüse, Diabetes
- Dehydrierung, erhöhte Säurewerte im Blut
- Nervenschädigung, die Taubheits- und Schwächegefühl verursacht (Polyneuropathie), Nervenentzündung, ausgelöst durch den eigenen Körper, der sich selbst angreift, was Taubheitsgefühl, Schwäche, kribbelnde oder brennende Schmerzen verursacht (autoimmune Neuropathie)
- Augenentzündung (die Schmerzen oder Rötung verursacht), Sehstörungen oder verschwommenes Sehen, trockene Augen
- Schneller Herzschlag, Entzündung des Herzbeutels und Ansammlung von Flüssigkeit um das Herz herum (perikardiale Erkrankungen)
- Flüssigkeitsansammlung in der Umgebung der Lunge
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Schwere Hauterkrankung, die rote, häufig juckende Flecken, ähnlich dem Ausschlag bei Masern, verursacht und die an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und am Rest des Körpers beginnt (Erythema multiforme); Hautkrankheit mit verdickten Flecken roter Haut, häufig mit silbriger Abschuppung (Psoriasis), Hauterkrankung des Gesichts, bei der Nase und Wangen ungewöhnlich rot sind (Rosazea); Nesselausschlag (juckender, knotiger Ausschlag)
- Muskelentzündung, die Schmerzen oder Steifheit verursacht (rheumatische Polymyalgie), Entzündung der Gelenke (Arthritis)
- Nierenentzündung, Nierenversagen (einschließlich plötzlichem Nierenversagen)
- Schmerzen, Brustschmerzen

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen)

- Erkrankung, bei der Lymphknoten entzündet oder vergrößert sind (Kikuchi Lymphadenitis)
- Lebensgefährliche allergische Reaktionen
- Durch Diabetes entstandene Säure im Blut (diabetische Ketoazidose)
- Vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Extremitäten verursacht (Guillain-Barré-Syndrom), Verlust der Schutzschicht um die Nerven herum (Demyelinisierung), ein Zustand, bei dem die Muskeln schwach werden und leicht ermüden (myasthenes Syndrom)
- Entzündung des Gehirns
- Veränderungen des Herzmhythmus oder Geschwindigkeit des Herzschlags, unnormaler Herzmhythmus, Entzündung des Herzmuskels
- Entzündliche Erkrankung der Blutgefäße
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Dünndarmgeschwür
- Verstopfung der Gallenwege
- Schwerwiegende und möglicherweise tödliche Abschälung der Haut (toxische epidermale Nekrose oder Stevens-Johnson-Syndrom)
- Krankheit, bei der das Immunsystem die Drüsen angreift, die Flüssigkeiten im Körper produzieren wie Tränen oder Speichel (Sjögren-Syndrom), Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln oder Muskelschwäche, welche nicht durch körperliche Aktivität verursacht sind (Myopathie), Entzündung von Muskeln (Myositis), Steifheit der Gelenke und Muskeln, Muskelkrämpfe (Rhabdomyolyse)

Andere Nebenwirkungen welche berichtet wurden, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden):

- Vorübergehende und reversible nicht infektiöse Entzündung der Hirnhäute und des Rückenmarks (aseptische Meningitis)
- Abstoßung eines soliden Organtransplantats
- Chronische Erkrankung, die mit einer Ansammlung von Entzündungszellen in verschiedenen Organen und Geweben einhergeht, am häufigsten in der Lunge (Sarkoidose)

- Verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen
- Eine Gruppe metabolischer Komplikationen, die nach einer Krebsbehandlung auftreten, die durch hohe Kalium- und Phosphatspiegel im Blut und niedrige Calcium-Blutspiegel gekennzeichnet ist (Tumorlyse-Syndrom).
- Eine entzündliche Störung (höchstwahrscheinlich autoimmunen Ursprungs), die die Augen, die Haut und die Membranen der Ohren, des Gehirns und des Rückenmarks angreift (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom)
- Eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (wird als Hämophagozytische Lymphohistiozytose bezeichnet)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden für die **Kombination von OPDIVO** berichtet (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren):

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

- Unterfunktion der Schilddrüse, was Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann, Überfunktion der Schilddrüse, was Herzrasen, Schwitzen oder Gewichtsverlust verursachen kann
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Darmentzündung (Kolitis), Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle), Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen
- Hautausschlag manchmal mit Blasenbildung, Jucken
- Gelenkschmerzen (Arthralgie), Schmerzen in den Muskeln und Knochen (muskuloskelettale Schmerzen)
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl, Fieber

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Schwere Lungenentzündung (Pneumonie), Infektionen der oberen Atemwege, Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Erhöhte Werte einiger weißer Blutzellen, Abnahme der Neutrophilen mit Fieber
- Allergische Reaktion, Reaktionen, die mit der Infusion des Arzneimittels zusammenhängen
- Verringerte Ausschüttung von Hormonen, die in den Nebennieren (Drüsen, die oberhalb der Nieren liegen) produziert werden, Unterfunktion (Hypopituitarismus) oder Entzündung (Hypophysitis) der Hypophyse, einer Drüse die an der Hirnbasis liegt, Schwellung der Schilddrüse, Diabetes
- Dehydrierung, Abnahme der Albumin- und Phosphat-Spiegel im Blut
- Nervenentzündungen (die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in Armen und Beinen hervorrufen), Schwindelgefühl
- Augenentzündung (die Schmerzen oder Rötung verursacht), verschwommenes Sehen, trockenes Auge
- Schneller Herzschlag
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Lungenentzündung (Pneumonitis, gekennzeichnet durch Husten und Atembeschwerden), Blutgerinnung, Flüssigkeitsansammlung an der Lunge, Husten
- Mundgeschwüre und Fieberbläschen (Stomatitis), Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Verstopfung, trockener Mund
- Leberentzündung
- Fleckige Veränderung der Hautfarbe (Vitiligo), trockene Haut, Hautrötung, ungewöhnlicher Haarverlust oder Ausdünnung der Haare, Nesselausschlag (juckender Ausschlag)
- Entzündung der Gelenke (Arthritis), Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
- Nierenversagen (einschließlich plötzlichem Nierenversagen)
- Schwellungen (Ödeme), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- Bronchitis
- Vorübergehende und reversible nicht-infektiöse Entzündung der Hirnhäute und des Rückenmarks (aseptische Meningitis)
- Chronische Erkrankung, die mit einer Ansammlung von Entzündungszellen in verschiedenen Organen und Geweben einhergeht, am häufigsten in der Lunge (Sarkoidose)
- Erhöhte Säurewerte im Blut
- Durch Diabetes entstandene Säure im Blut (diabetische Ketoazidose)
- Verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen
- Vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Extremitäten verursacht (Guillain-Barré-Syndrom); Nervenschädigung, die Taubheits- und Schwächegefühl verursacht (Polyneuropathie); Entzündung der Nerven; Fallfuß (Peroneuslähmung); Nervenentzündung, ausgelöst durch den eigenen Körper, der sich selbst angreift, was Taubheitsgefühl, Schwäche, kribbelnde oder brennende Schmerzen verursacht (autoimmune Neuropathie), Muskelschwäche und Müdigkeit ohne Atrophie (Myasthenia gravis)
- Entzündung des Gehirns
- Veränderungen des Herzrhythmus oder Geschwindigkeit des Herzschlags, unnormaler Herzrhythmus, Entzündung des Herzmuskels, langsame Herzfrequenz
- Darmperforation, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Entzündung des Zwölffingerdarms
- Hautkrankheit mit verdickten Flecken roter Haut, häufig mit silbriger Abschuppung (Psoriasis), schwere Hauterkrankung mit geröteten, oft juckenden Stellen, ähnlich wie Maserausschlag, welche an den Gliedmaßen beginnt und manchmal das Gesicht und den Rest des Körpers betrifft (Erythema multiforme)
- Schwerwiegende und möglicherweise tödliche Abschälung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom)
- Chronische Erkrankung der Gelenke (Spondyloarthropathie); Krankheit, bei der das Immunsystem die Drüsen angreift, die Flüssigkeiten im Körper produzieren wie Tränen oder Speichel (Sjögren-Syndrom), Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit der Muskeln oder Muskelschwäche, welche nicht durch körperliche Aktivität verursacht sind (Myopathie), Entzündung der Muskeln (Myositis), Steifheit der Muskeln und Gelenke, Muskelkrämpfe (Rhabdomyolyse), Entzündung der Muskeln, welche Schmerzen und Steifheit verursacht (Polymyalgia rheumatica)
- Nierenentzündung

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen)

- Schwerwiegende und möglicherweise tödliche Abschälung der Haut (toxische epidermale Nekrose)

Andere Nebenwirkungen welche berichtet wurden, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden):

- Abstoßung eines soliden Organtransplantats
- Eine Gruppe metabolischer Komplikationen, die nach einer Krebsbehandlung auftreten, die durch hohe Kalium- und Phosphatspiegel im Blut und niedrige Calcium-Blutspiegel gekennzeichnet ist (Tumorlyse-Syndrom).
- Eine entzündliche Störung (höchstwahrscheinlich autoimmune Ursprungs), die die Augen, die Haut und die Membranen der Ohren, des Gehirns und des Rückenmarks angreift (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom)
- Entzündung des Herzbeutels und Ansammlung von Flüssigkeit um das Herz herum (perikardiale Erkrankungen)
- Eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (wird als Hämophagozytische Lymphohistiozytose bezeichnet)

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

Veränderungen von Untersuchungsergebnissen

- OPDIVO alleine oder in Kombination kann die Ergebnisse von Untersuchungen, die von Ihrem Arzt durchgeführt werden, verändern. Diese umfassen u.a.:
 - Anomale Leberfunktionstests (Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase oder alkalische Phosphatase im Blut, erhöhter Blutspiegel des Abbauprodukts Bilirubin)
 - Anomale Nierenfunktionstests (erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut)
 - Hohe (Hyperglykämie) oder niedrige (Hypoglykämie) Blutzucker-Spiegel
 - Erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (transportieren Sauerstoff), weißer Blutkörperchen (wehren Infektionen ab) oder der Blutplättchen (unterstützen die Blutgerinnung)
 - Erhöhung der Menge an Enzym, das Fette abbaut und der Menge an Enzym, das Stärke abbaut
 - Erhöhte oder verringerte Mengen an Calcium oder Kalium
 - Erhöhte oder verringerte Blutwerte von Magnesium oder Natrium
 - Gewichtsabnahme
 - Erhöhte Menge an Schilddrüsen-stimulierendem Hormon

Meldung von Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

5. Wie ist OPDIVO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

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

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was OPDIVO enthält

- Der Wirkstoff ist Nivolumab.

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Nivolumab.
Jede Durchstechflasche enthält entweder 40 mg (in 4 ml), 100 mg (in 10 ml) oder 240 mg (in 24 ml) Nivolumab.

- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „OPDIVO enthält Natrium“), Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure, Polysorbat 80 (E433), Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie OPDIVO aussieht und Inhalt der Packung

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

Es ist in Packungen mit entweder 1 Durchstechflasche mit 4 ml, 1 Durchstechflasche mit 10 ml oder 1 Durchstechflasche mit 24 ml erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Hersteller

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 808 9433

Danmark

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

Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 356 23976333

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κόπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polka

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 20833 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2020

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Anwendung von OPDIVO

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

Berechnung der Dosis:

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

Nivolumab-Monotherapie:

Die verordnete Dosis für den Patienten beträgt 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht jedoch in Abhängigkeit von der Indikation.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

Die **verordnete Dosis** für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis.

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

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie:

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 360 mg unabhängig vom Körpergewicht.

Zubereitung der Infusion:

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion **auf eine aseptische Durchführung.**

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** gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
 - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.
- 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. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- 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. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- 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 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.**

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

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

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit:

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

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

Aufbewahrung und Dauer der Haltbarkeit:

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

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

OPDIVO-Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Zubereitung der Infusion	Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25°C) und Raumbeleuchtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	24 Stunden	8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsduer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) nicht überschreiten, außer die Zubereitung der Infusion hat unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Entsorgung:

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