

OPDIVO[®]

(Nivolumab)

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Informationen für medizinische Fachkräfte zur Risiko-Minimierung

Leitfaden für die Verschreibung

OPDIVO[®] (Nivolumab) ist indiziert

für die Behandlung verschiedener Tumorarten, als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab.

Eine vollständige Liste der derzeit zugelassenen Indikationen und Informationen darüber, bei welchen Patienten Sie Nivolumab mit Vorsicht einsetzen sollten, finden Sie in der Fachinformation von Nivolumab¹.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen. Medizinische Fachkräfte sind aufgefordert, alle vermuteten Nebenwirkungen über das nationale Meldesystem zu melden [Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich; Fax: +43(0)50555-36207; Website: <http://www.basg.gv.at>]. Vermutete Nebenwirkungen sollten auch an Bristol-Myers Squibb gemeldet werden: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Pharmakovigilanz, Rivergate / Gate 1 / 5. OG, Handelskai 92, 1200 Wien, Tel.: +43 (0)1 60 143 220, Fax: +43 (0)1 60 143 229, E-Mail: medinfo.austria@bms.com

Version 11.1, 07.12.2018, lokale Version 10.0, 26.02.2019



Bristol-Myers Squibb



Dieser Leitfaden

- wird medizinischen Fachkräften zur Verfügung gestellt, die an der Behandlung von Patienten mit Nivolumab in Verbindung mit oder ohne andere Medikamente beteiligt sind.
- ist wichtig, um die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab und die richtige Behandlung einiger damit verbundener Nebenwirkungen sicherzustellen.
- muss vor der Verschreibung und Anwendung von Nivolumab gelesen werden.
- stellt die Patientenkarte vor. Es ist wichtig, die Patientenkarte zusammen mit den Patienten vor jedem Behandlungszyklus und bei jedem Besuch zu besprechen, um das Verständnis der Nebenwirkungen und der Notwendigkeit, beim Auftreten von Nebenwirkungen einen Arzt zu kontaktieren, beim Patienten zu stärken.

Behandelnde Ärzte sollten ihren Patienten raten, die Patientenkarte ständig mit sich zu führen und auch im Rahmen anderer medizinischer Behandlungen dem dortigen Fachpersonal vorzulegen.

Ein Exemplar der Patientenkarte liegt diesem Leitfaden bei, weitere Exemplare können Sie bei BMS unter +43 (0)1 60 143 0 bestellen.

Eine digitale Version dieses Leitfadens ist verfügbar unter www.nivolumab-safety.at



Was ist Nivolumab?¹

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den »Programmed Death«-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, bei dem gezeigt werden konnte, dass er an der Steuerung der Immunantwort der T-Zellen 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 in der Tumormikroumgebung exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion. Nivolumab potenziert die T-Zell-Antwort, einschließlich Antitumor-Antwort, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden.¹

Die Kombination einer Nivolumab-(Anti-PD-1)- und Ipilimumab-(Anti-CTLA-4)-vermittelten Hemmung führt zu einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität bei spezifischen Tumoren, für die diese Kombination zugelassen ist. Sie finden diese Indikationen in der Fachinformation.

Wenn Nivolumab in Kombination mit ipilimumab verabreicht wird, beachten Sie auch die Fachinformation für Ipilimumab vor Beginn der Behandlung.

Vor der Verschreibung von Nivolumab sollten Sie überprüfen:

- Leberfunktionstests: Nivolumab muss bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 x bis 3 x ULN* und beliebiger AST Wert) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 3 x ULN und beliebiger AST Wert) mit Vorsicht angewendet werden.
- Anzeichen und Symptome einer Störung im Elektrolythaushalt, Dehydrierung, Endokrinopathie, Hyperglykämie, und Änderungen der Schilddrüsenfunktion.
- ob der Patient allergisch gegenüber dem Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil ist.
- ob der Patient vor Therapiebeginn mit Nivolumab systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva einnimmt.
- ob der Patient früher schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen unter vorangegangenen immun-stimulierenden onkologischen Therapien hatte.
- ob der Patient Fahrzeuge oder Maschinen bedient.
- ob die Patientin schwanger ist, eine Schwangerschaft plant oder stillt.
- ob der Patient zu einer Gruppe von Patienten gehört, bei denen Nivolumab nur mit Vorsicht angewendet werden soll, insbesondere wenn es keine oder nur begrenzte Daten¹ gibt

*ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert

Zusammenfassung wichtiger Informationen

- Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab erhöht das Risiko schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen, einschließlich Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und renaler Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautreaktionen und andere immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Details auf Seite 9) sowie mögliche Komplikationen bei einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei klassischem Hodgkin Lymphom (cHL). Diese können auch mehrerer Monate nach der letzten Dosis Nivolumab auftreten.
- Ein frühes Erkennen und richtiges Behandeln von Nebenwirkungen ist wichtig, um lebensbedrohliche Komplikationen zu minimieren.
- Vermutete Nebenwirkungen müssen umgehend beurteilt werden, um infektiöse oder andere alternative Ursachen auszuschließen.
- Je nach Schweregrad der immunvermittelten Nebenwirkungen sollte die Behandlung aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden und eine systemische Kortikosteroidtherapie kann erforderlich sein. Bei Besserung kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie fortgesetzt werden.¹ Bei lebensbedrohlichen und bei erneut auftretenden schweren immunvermittelten Nebenwirkungen muss die Behandlung dauerhaft beendet werden.¹
- Patienten und Pflegepersonal müssen über die Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden und die Notwendigkeit, diese sofort dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Die Patientenkarte muss Patienten übergeben werden und kann den Dialog über die Nebenwirkungen unterstützen.
- Den Patienten sollte geraten werden, die Patientenkarte immer bei sich zu haben und sie bei allen medizinischen Behandlungen dem Fachpersonal vorzulegen.



Frühzeitige Erkennung und richtige Behandlung

- Ein frühes Erkennen und richtiges Behandeln von Nebenwirkungen ist wichtig, um lebensbedrohliche Komplikationen zu minimieren.¹
- Kortikosteroide mit oder ohne zusätzliche Immunsuppressiva können für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen nötig sein. Wenn eine Immunsuppression mit Kortikosteroiden zur Behandlung einer Nebenwirkung durchgeführt wird, sollte bei Besserung ein Ausschleichen über mindestens einen Monat durchgeführt werden¹, da ein schnelleres Ausschleichen zur Verschlimmerung oder zum Wiederauftreten der Nebenwirkung führen kann¹. Bei Verschlechterung oder ausbleibender Verbesserung trotz Kortikosteroidgabe, sollte eine nicht-kortikosteroide immunsuppressive Therapie gegeben werden. Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Kortikosteroiden oder eine andere immunsuppressive Therapie erhält. Prophylaktische Antibiotika sollten gegeben werden um opportunistische Infektionen bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie vorzubeugen.¹
- Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgroße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.¹
- Die Patienten sind kontinuierlich zu überwachen (mindestens bis 5 Monate nach der letzten Gabe), da Nebenwirkungen von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während der Behandlung oder nach deren Absetzen auftreten können.
- Leitlinien zur Behandlung finden Sie in der Nivolumab Fachinformation (und in der Ipilimumab Fachinformation wenn Sie eine Kombinationstherapie anwenden).
- Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung der Gabe des einen Wirkstoffes auch die des anderen Wirkstoffes aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, darf anhand einer individuellen Beurteilung des Patienten entweder die Nivolumab-Monotherapie oder die Kombinationsbehandlung wieder aufgenommen werden.¹
- Zusätzlich zu den in den nachfolgenden Tabellen angeführten Behandlungsmodifikationen ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen¹:
 - bei jeder erneut auftretenden Grad 3 immunvermittelten Nebenwirkung
 - bei jeder Grad 4 immunvermittelten Nebenwirkung
 - beim ersten Auftreten folgender Grad 3 immunvermittelten Nebenwirkungen: Pneumonitis, Erhöhung von AST/ALT/Bilirubin, adrenale Insuffizienz oder Myokarditis
 - beim ersten Auftreten von Grad 3 Diarrhoe/Kolitis unter Nivolumab/Ipilimumab Kombinationstherapie oder während der Monotherapiephase von Nivolumab nach erfolgter Kombinationsbehandlung
 - bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen
 - wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren

Immunvermittelte Nebenwirkungen und Behandlungsmodifikationen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Behandlungsmodifikation (Nivolumab oder Nivolumab + Ipilimumab)
Pneumonitis (radiologische Veränderungen wie fokale Milchglas-Verschattungen, unregelmäßige Infiltrate, Dyspnoe, Hypoxie)	Grad 2 Pneumonitis	Behandlung aufschieben. Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten. Bei Besserung kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz Einleitung von Kortikosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, Dosis auf 2 – 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöhen und Behandlung dauerhaft absetzen.
	Grad 3 oder 4 Pneumonitis	Behandlung dauerhaft absetzen. Kortikosteroide in einer Dosierung von 2 – 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten.
Kolitis (Diarrhoe, Bauchschmerzen, Schleim oder Blut im Stuhl)	Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis	Behandlung aufschieben. Bei Anhalten der Nebenwirkung Kortikosteroide in einer Dosierung von 0,5 – 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten. Bei Besserung kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz Einleitung von Kortikosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, Dosis auf 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöhen und Behandlung dauerhaft absetzen.
	Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis (Nivolumab Monotherapie, exklusive Monotherapiephase mit Nivolumab nach erfolgter Kombinationstherapie)	Behandlung aufschieben. Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten. Bei Besserung kann die Nivolumab Monotherapie nach Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz Einleitung von Kortikosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, Nivolumab Monotherapie dauerhaft absetzen
	Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis (Kombinationstherapie oder Nivolumab Monotherapiephase nach erfolgter Kombinationstherapie) oder Grad 4 (Mono- und Kombinationstherapie) Diarrhoe oder Kolitis	Behandlung dauerhaft absetzen. Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 - 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten.
Hepatitis (Erhöhung der Transaminasenwerte oder Gesamtbilirubin)	Grad 2 Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins	Behandlung aufschieben. Andauernde Erhöhungen der Laborwerte sollten mit Kortikosteroiden in einer Dosierung von 0,5 – 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei Besserung kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz Einleitung von Kortikosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, Dosis auf 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöhen und Behandlung dauerhaft absetzen.
	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins	Behandlung dauerhaft absetzen. Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 - 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten.

Grad Definition nach NCI CTCAE, v4

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Pneumonitis	asymptomatisch; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	symptomatisch; medizinische Maßnahmen indiziert; schränkt wichtige Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) ein.	schwere Symptome; schränkt ATL der Selbstversorgung ein; Sauerstoffgabe indiziert	lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atmung; akute Intervention indiziert (z. B. Tracheotomie oder Intubation)	Tod
Kolitis	asymptomatisch; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	abdominale Schmerzen; Schleim oder Blut im Stuhl	starke abdominale Schmerzen; veränderte Stuhlgewohnheiten; medizinische Maßnahmen erforderlich; Peritonismus	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
Hepatobiliäre Erkrankungen	asymptomatisch oder nur leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	moderate Ausprägung; geringfügige, lokale oder nicht-invasive Maßnahmen indiziert; schränkt wichtige altersgerechte ATL ein.	schwer oder medizinisch signifikant, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts indiziert; behindernd; schränkt ATL der Selbstversorgung ein.	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
ALT/AST Erhöhung	>ULN bis 3-facher ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	
Bilirubin Erhöhung	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	

*ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert

Immunvermittelte Nebenwirkungen und Behandlungsmodifikationen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Behandlungsmodifikation (Nivolumab oder Nivolumab + Ipilimumab)
Haut (Hautausschlag, Juckreiz, Stevens-Johnson Syndrom [SJS], toxisch epidermale Nekrolyse [TEN])	Grad 3 Hautausschlag	Behandlung aufschieben, bis die Symptome abklingen. Schwere Hautausschlag mit hochdosiertem Kortikosteroid in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandeln.
	Grad 4 Hautausschlag	Behandlung dauerhaft absetzen. Schwere Hautausschlag mit hochdosiertem Kortikosteroid in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandeln.
	SJS oder TEN	Bei Verdacht auf SJS oder TEN Behandlung aufschieben und den Patienten in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überweisen. Bei Patienten mit bestätigtem SJS oder TEN Behandlung dauerhaft absetzen.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (asymptomatische Erhöhung des Serum-Kreatinins)	Grad 2 oder 3 Serum-Kreatinin-Anstieg	Behandlung aufschieben. Kortikosteroide in einer Dosierung von 0,5 – 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten. Bei Besserung kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz Einleitung von Kortikosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, Dosis auf 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöhen und Behandlung dauerhaft absetzen.
	Grad 4 Serum-Kreatinin-Anstieg	Behandlung dauerhaft absetzen. Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent einleiten.

Grad Definition nach NCI CTCAE, v4

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Stevens-Johnson Syndrom			Hautabschälung von < 10% der KOF mit assoziierten Zeichen (z.B. Erythem, Purpura, epidermale Ablösung und Schleimhautablösung)	Hautabschälung von 10-30% der KOF mit assoziierten Zeichen (z.B. Erythem, Purpura, epidermale Ablösung und Schleimhautablösung)	Tod
Akneiforme Dermatitis	Papeln und/oder Pusteln auf < 10 % der Körperoberfläche (KOF), mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Druckschmerz	Papeln und/oder Pusteln auf 10 – 30 % der KOF, mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Druckschmerz; assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen; schränkt wichtige ATL ein	Papeln und/oder Pusteln auf > 30 % der KOF, mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Druckschmerz; schränkt ATL der Selbstversorgung ein; assoziiert mit lokalen Superinfektionen, für die orale Antibiotika indiziert sind	Papeln und/oder Pusteln jeglicher Flächenausdehnung, mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Druckschmerz und die mit ausgedehnten Superinfektionen einhergehen; iv Antibiotika indiziert wg. der Superinfektion; lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Toxische epidermale Nekrolyse	-	-	-	Hautablösung auf > 30% der KOF verbunden mit Symptomen (z.B. Erythem, Purpura oder Hautablösung)	Tod
Erhöhter Kreatininwert	> 1.1.5 x Ausgangswert, >ULN - 1.5 x ULN	>1,5-3.0 x Ausgangswert; >1.5-3.0 x ULN	> 3.0 Ausgangswert, >3.0-6.0 x ULN	> 6.0 x ULN	
Nieren- und Harnwegserkrankungen	asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	Moderat; lokale oder nicht-invasive Maßnahmen indiziert; schränkt wichtige ATL ein	schwer oder medizinisch signifikant, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts indiziert; behindernd, schränkt ATL der Selbstversorgung ein	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod



Immunvermittelte Nebenwirkungen und Behandlungsmodifikationen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Behandlungsmodifikation (Nivolumab oder Nivolumab + Ipilimumab)	
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis einschließlich Hypophyseninsuffizienz, Diabetes, diabetische Ketoazidose)	Grad 2 oder 3 Hypothyreose	Behandlung aufschieben	Eine Schilddrüsenhormonersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten. Schilddrüsenfunktion weiterhin überwachen, um sicherzustellen, dass die geeignete Hormonersatztherapie eingesetzt wurde.
	Grad 4 Hypothyreose	Behandlung dauerhaft absetzen	
	Grad 2 oder 3 Hyperthyreose	Behandlung aufschieben	Bei Bedarf eine Therapie mit Thyreostatika einleiten. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sind Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht zu ziehen. Bei Besserung (auf Grad 2 oder 3) kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden.
	Grad 4 Hyperthyreose	Behandlung dauerhaft absetzen	
	Grad 2 Nebenniereninsuffizienz	Behandlung aufschieben	Eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten. Nebennierenfunktion und Hormonspiegel weiterhin überwachen, um sicherzustellen, dass die geeignete Kortikosteroid-Ersatztherapie eingesetzt wurde.
	Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz	Behandlung dauerhaft absetzen	
	Grad 2 oder 3 Hypophysitis	Behandlung aufschieben	Eine Hormonersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Hypophyse sind Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht zu ziehen. Bei Besserung (auf Grad 2 oder 3) kann die Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Hypophysenfunktion und Hormonspiegel weiterhin überwachen, um sicherzustellen, dass die geeignete Hormonersatztherapie eingesetzt wurde.
	Grad 4 Hypophysitis	Behandlung dauerhaft absetzen	
	Grad 3 Diabetes	Behandlung aufschieben	Eine Insulinersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten. Blutzuckerspiegel weiterhin überwachen, um sicherzustellen, dass die geeignete Insulinersatztherapie eingesetzt wurde.
Grad 4 Diabetes	Behandlung dauerhaft absetzen		

Grad Definition nach NCI CTCAE, v4

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hyperthyreose	asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	symptomatisch; Anwendung von Thyreostatika indiziert; schränkt wichtige ATL ein	schwere Symptome; schränkt ATL der Selbstversorgung ein; stationäre Behandlung indiziert	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
Hypothyreose	asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	symptomatisch; Schilddrüsen-Hormonersatztherapie indiziert; schränkt wichtige ATL ein	schwere Symptome; schränkt ATL der Selbstversorgung ein; stationäre Behandlung indiziert	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
Hypophysitis (allgemeine endokrine Störungen)	asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	Moderat; minimale lokale oder nicht-invasive Maßnahmen indiziert; schränkt wichtige altersgemäße ATL ein	schwer oder medizinisch signifikant, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts indiziert; behindernd; schränkt ATL der Selbstversorgung ein	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
Nebenniereninsuffizienz	asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich	moderate Symptome; medizinische Maßnahmen indiziert	schwere Symptome; stationäre Behandlung indiziert	lebensbedrohliche Auswirkungen; akute Intervention indiziert	Tod
Diabetes mellitus (Hyperglykämie)	Nüchternblutzucker >ULN bis 160 mg/dl (> ULN bis 8,9 mmol/l)	Nüchternblutzucker > 160 – 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	>250 – 500 mg/dl; >13,9 – 27,8 mmol/l; stationäre Behandlung indiziert	>500 mg/dl; >27,8 mmol/l; lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Azidose	pH <normal, aber ≥7,3	-	pH <7,3	lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod

Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien mit Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten):¹

- Pankreatitis
- Uveitis
- Demyelinisierung
- Autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)
- Guillain Barré Syndrom
- Myasthenie-Syndrom
- Enzephalitis
- Gastritis
- Sarkoidose
- Duodenitis

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom wurden nach Zulassung beobachtet.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL)

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten mit cHL, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit - GvHD) und transplantatbezogener Mortalität als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die nach allogener HSZT mit Nivolumab behandelt wurden, rasch einsetzende und schwere Transplantat-Wirt-Reaktionen (GvHD), einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgeschichte. Der Nutzen einer Behandlung mit Nivolumab sollte bei diesen Patienten gegenüber dem möglichen Risiko abgewogen werden.

Andere Reaktionen:

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Behandlungsmodifikation (Nivolumab oder Nivolumab + Ipilimumab)
Infusionsreaktionen	Leichte oder mäßige Infusionsreaktionen	Engmaschige Überwachung während der Verabreichung der Therapie und Prämedikation zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen entsprechend lokalen Behandlungsrichtlinien einsetzen.
	Schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktionen	Behandlung abbrechen und eine geeignete medizinische Therapie einleiten.



Informationsmaterial für die Patienten (Patientenkarte)

Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte allen Patienten aushändigen, die Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zum ersten Mal erhalten und bei jedem Folgebesuch. Sie können die Patientenkarte verwenden, um die Behandlung und die damit verbundenen Risiken zu besprechen.

Dieses Informationsmaterial soll den Patienten helfen, ihre Behandlung zu verstehen und zu wissen, wie sie reagieren sollten, wenn Nebenwirkungen auftreten. Sie sollten Ihre Kontaktdaten in die Patientenkarte eintragen und den Patienten raten, die Karte immer bei sich zu tragen.

<Bitte hier Patientenkarte einkleben>

Checkliste für den ersten oder die nachfolgenden Besuche des Patienten

ERSTER BESUCH

- Besprechen Sie die Behandlung mit dem Patienten, füllen Sie die Patientenkarte aus und weisen Sie den Patienten an, diese immer bei sich zu tragen.
- Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass sie ihre Symptome nicht selbst behandeln und sofort medizinische Hilfe aufsuchen sollen, wenn Nebenwirkungen auftreten oder sich verschlimmern.
- Informieren Sie die Patienten, dass es zu einer Vergrößerung des bestehenden Tumors oder zur Entstehung neuer Tumoren kommen kann. Dies bedeutet aber nicht zwingend, dass die Behandlung nicht wirksam ist.
- Überprüfen Sie die zu beachtenden Punkte auf Seite 4 dieser Broschüre sowie der Nivolumab Fachinformation.
- Überprüfen Sie auf Zeichen und Symptome von Erkrankungen, die in den Abschnitten ‚Warnhinweise‘ oder ‚Kontraindikationen‘ der Nivolumab Fachinformation angegeben sind.

ALLE NACHFOLGENDEN BESUCHE

- Überprüfen Sie die zu beachtenden Punkte auf Seite 4 dieser Broschüre sowie der Nivolumab Fachinformation.
- Erinnern Sie die Patienten daran, Symptome nicht selbst zu behandeln.
- Erinnern Sie die Patienten daran, Sie sofort zu kontaktieren, wenn eine Nebenwirkung auftritt, auch wenn sie leicht ist.
- Erinnern Sie die Patienten daran, dass eine frühzeitige Erkennung und eine geeignete Behandlung essentiell sind, um den Schweregrad von Nebenwirkungen und die damit verbundenen Komplikationen zu minimieren.





Medizinische Fachkräfte sind aufgefordert, alle vermuteten Nebenwirkungen über das nationale Meldesystem zu melden [Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Trisengasse 5, 1200 Wien, Österreich; Fax: +43(0)50555-36207; Website: <http://www.basg.gv.at>].

Wenn Sie weitere Informationen über die Verwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab benötigen, wenden Sie sich an die Abteilung Medical Information von Bristol-Myers Squibb unter der Telefonnummer: +43 1 60 143 220, E-mail: medinfo.austria@bms.com.

Literatur:

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Opdivo® and the related logo are trademarks of Bristol-Myers Squibb Company.
© Bristol-Myers Squibb Company. All rights reserved.
1506AT19NP00336-01; 02.2019

Version 11.1, 07.12.2018, lokale Version 10.0, 26.02.2019



Bristol-Myers Squibb