



Braine-l'Alleud, juni 2024

Beste Professor, Beste Dokter,

**Bristol Myers Squibb**, heeft, als pionier op het gebied van innovatieve immuno-oncologie, het genoegen u op de hoogte te brengen dat **OPDIVO**<sup>®</sup>, in combinatie met cisplatine en gemcitabine chemotherapie geïndiceerd is voor de **eerstelijsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom** en **terugbetaald** is vanaf **1 juli 2024**.

De aanbevolen dosering bedraagt **360 mg OPDIVO**<sup>®</sup> **iedere 3 weken**, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten **in combinatie met cisplatine en gemcitabine** voor maximaal 6 cycli, **gevolgd door OPDIVO**<sup>®</sup> **als monotherapie** intraveneus toegediend als 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten of als 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten. Het wordt aanbevolen om de behandeling met **OPDIVO**<sup>®</sup> voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden na de eerste dosis, afhankelijk van wat als eerste optreedt.



Met vriendelijke groeten,

Gert Heymans  
Business Unit Director Oncology-Hematology  
Bristol Myers Squibb Belgium and Luxemburg

Kim Simons  
Disease Area Head Oncology-Hematology  
Bristol Myers Squibb Belgium and Luxemburg

Ex-factory (excl. VAT)		Ex-factory (excl. VAT)	
OPDIVO 40 mg	€509,90	YERVOY 50 mg	€4.250,00
OPDIVO 100 mg	€1.274,75	YERVOY 200 mg	€17.000,00
OPDIVO 120 mg	€1.529,83		
OPDIVO 240 mg	€3.059,65		

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 12 ml bevat 120 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab. Nivolumab wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie. Hulstof met bekend effect Elke ml van dit concentraat bevat 0,1 mmol (of 2,5 mg) natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten. De oplossing heeft een pH-waarde van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 340 mOsm/kg. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** **Melanoom** OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressieve overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor-PD-L1-expressie (zie rubriek 4.4 en 5.1). **Adjuvante behandeling van melanoom** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met stadium IIB of IIC melanoom of melanoom waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (zie rubriek 5.1). **Niet-keinecellige longkanker (NSCLC, non-small cell lung cancer)** OPDIVO is in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-keinecellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie. OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-keinecellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. **Neoadjuvante behandeling van NSCLC** OPDIVO is in combinatie met platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor neoadjuvante behandeling van resecteerbare niet-keinecellige longkanker met een hoog risico op terugkeer van de ziekte bij volwassen patiënten met tumoren met PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  (zie rubriek 5.1 voor selectiecriteria). **Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)** OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. **Niercelcarcinoom (RCC, renal-cell carcinoma)** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen. OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (zie rubriek 5.1). OPDIVO is in combinatie met cabozantinib geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen (zie rubriek 5.1). **Klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL, classical Hodgkin lymphoma)** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom na outloog stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. **Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN, squamous cell cancer of the head and neck)** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platinabevattende therapie (zie rubriek 5.1). **Urotheliecarcinoom** OPDIVO is in combinatie met cisplatine en gemcitabine geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheliecarcinoom. OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheliecarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platinabevattende therapie. **Adjuvante behandeling van urotheliecarcinoom** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheliecarcinoom (MIBC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIBC (zie rubriek 5.1). **Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC)** OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1). **Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma)** OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ . OPDIVO is in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ . OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie. **Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJ, oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer)** OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemotherapie nog pathologische restziekte hebben (zie rubriek 5.1). **Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GEJ, gastro-oesophageal junction) of oesofagus** OPDIVO is in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS (combined positive score)  $\geq 5$ . **4.2 Dosering en wijze van toediening** De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in het behandelen van kanker. **testen op PD-L1** Als dit gespecificeerd wordt in de indicatie, dan moet de patiëntselectie voor de behandeling met OPDIVO op basis van tumor-PD-L1-expressie worden bevestigd door middel van een gevalideerde test (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1). **Dosering OPDIVO als monotherapie** De aanbevolen dosis OPDIVO is of 240 mg nivolumab iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken, afhankelijk van de indicatie en populatie (zie rubriek 5.1 en 5.2), zoals weergegeven in tabel 1. **Tabel 1: Aanbevolen dosis en infusietijd voor intraveneuze toediening van nivolumab als monotherapie** **Indicatie\*** **Aanbevolen dosis en infusietijd** **Melanoom (gevorderd, of adjuvante behandeling)** Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg): 240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten, of gedurende 30 minuten (adjuvante behandeling melanoom, zie rubriek 5.1) Adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg): 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 6 mg/kg iedere 4 weken gedurende 60 minuten. **Niercelcarcinoom, Spierinvasief urotheliecarcinoom (MIBC) (adjuvante behandeling):** 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 6 mg/kg iedere 4 weken gedurende 60 minuten. **Carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (adjuvante behandeling):** 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten voor de eerste 16 weken, gevolgd door 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten **Niet-keinecellige longkanker, Klassiek Hodgkin-lymfoom, Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, Urotheliecarcinoom, Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom** : 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten \*Zaak per monotherapie indicatie in sectie 4.1. Als patiënten met melanoom, RCC, OC, of GEJ of MIBC (adjuvante behandeling) overgezet moeten worden van het schema 240 mg iedere 2 weken naar het schema 480 mg iedere 4 weken, dient de eerste 480 mg dosis twee weken na de laatste 240 mg dosis te worden toegediend. Andersom, als patiënten overgezet dienen te worden van het schema 480 mg iedere 4 weken naar het schema 240 mg iedere 2 weken, dient de eerste 240 mg dosis vier weken na de laatste 480 mg dosis te worden toegediend. **OPDIVO in combinatie met ipilimumab/Melanoom** Voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg is de aanbevolen dosis 1 mg/kg nivolumab in combinatie met 3 mg/kg ipilimumab intraveneus toegediend iedere 3 weken voor de eerste 4 doses. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij nivolumab als monotherapie intraveneus wordt toegediend als 240 mg iedere 2 weken of als 480 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1 en 5.2), zoals weergegeven in tabel 2. Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend; 3 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 240 mg nivolumab wordt gebruikt; of 6 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 480 mg nivolumab wordt gebruikt. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg is de aanbevolen dosis 1 mg/kg nivolumab in combinatie met 3 mg/kg ipilimumab intraveneus toegediend iedere 3 weken voor de eerste 4 doses. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij nivolumab als monotherapie intraveneus wordt toegediend als 3 mg/kg iedere 2 weken of als 6 mg/kg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1 en 5.2), zoals weergegeven in tabel 2. Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend; 3 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 3 mg/kg iedere 2 weken wordt gebruikt; of 6 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 6 mg/kg iedere 4 weken wordt gebruikt. **Tabel 2: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij melanoom** : **Nivolumab Combinatie-fase iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli** Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: 1 mg/kg gedurende 30 minuten **Monotherapie-fase Nivolumab** Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg): 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten; **Adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg):** 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 6 mg/kg iedere 4 weken gedurende 60 minuten **Ipilimumab Combinatie-fase iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli** Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: 3 mg/kg gedurende 30 minuten **Maligne pleuraal mesothelioom** De aanbevolen dosis is 360 mg nivolumab, iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab, iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. De behandeling wordt tot 24 maanden voortgezet bij patiënten zonder ziekteprogressie. **Niercelcarcinoom en dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom** De aanbevolen dosering is 3 mg/kg nivolumab in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab intraveneus toegediend iedere 3 weken voor de eerste 4 doses. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij nivolumab als monotherapie intraveneus wordt toegediend als 240 mg iedere 2 weken of als 480 mg iedere 4 weken (alleen RCC), zoals weergegeven in tabel 3. Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend; 3 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 240 mg nivolumab wordt gebruikt; of 6 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 480 mg nivolumab wordt gebruikt (alleen RCC). **Tabel 3: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij RCC en dMMR of MSI-H CRC: Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli** **Monotherapie-fase Nivolumab:** 3 mg/kg gedurende 30 minuten; 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten (alleen RCC) **Ipilimumab:** 1 mg/kg gedurende 30 minuten; **Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom** De aanbevolen dosering van nivolumab is of 3 mg/kg nivolumab iedere 2 weken of 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. Het wordt aanbevolen om de behandeling te blijven voortzetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. **OPDIVO in combinatie met cabozantinib Niercelcarcinoom** De aanbevolen dosering is 240 mg nivolumab iedere 2 weken intraveneus toegediend of 480 mg iedere 4 weken toegediend in combinatie met 40 mg cabozantinib iedere dag oraal toegediend. **Tabel 4: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met orale toediening van cabozantinib bij RCC** Combinatie-fase: Nivolumab 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten; Cabozantinib 40 mg eenmaal daags **OPDIVO in combinatie met ipilimumab en chemotherapie Niet-keinecellige longkanker** De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platinabevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend. Na afronden van 2 cycli van chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. **OPDIVO in combinatie met chemotherapie Neoadjuvante behandeling van niet-keinecellige longkanker** De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken in 3 cycli intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1). **Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom** De aanbevolen dosering van nivolumab is 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1). **Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab te blijven voortzetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. Eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd urotheliecarcinoom** De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met cisplatine en gemcitabine voor maximaal 6 cycli, gevolgd door nivolumab als monotherapie intraveneus toegediend als 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten of als 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden na de eerste dosis, afhankelijk van wat als eerste optreedt. **Duur van de behandeling** De behandeling met OPDIVO, zowel als monotherapie als in combinatie met ipilimumab of andere therapeutische middelen, moet worden voortgezet zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen (en tot de maximale duur van de behandeling, indien gespecificeerd voor een indicatie). Voor adjuvante behandeling is de maximale behandelduur met OPDIVO 12 maanden. Bij de behandeling met OPDIVO in combinatie met cabozantinib moet OPDIVO worden voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. Cabozantinib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van cabozantinib. Er zijn atypische responsen (bijv. een initiële transciënte toename in tumorgrootheid of kleine, nieuwe laesies in de eerste paar maanden, gevolgd door krimp van de tumor) waargenomen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijke aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot progressie van de ziekte daadwerkelijk bevestigd is. Dosisescalatie of verlaging wordt niet aanbevolen voor OPDIVO als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen. Uitsluitend staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor het definitief of tijdelijk staken van de behandeling worden beschreven in tabel 5. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuunrelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4. Wanneer nivolumab in combinatie wordt gegeven met andere therapeutische middelen, zie de SmPC van de andere therapeutische combinatievormen voor dosering. **Tabel 5: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor OPDIVO of OPDIVO in combinatie** **Immuunrelateerde bijwerkingen: Ernst: Behandelingswijziging** **Immuunrelateerde pneumonitis:** Graad 2 pneumonitis: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen, radiografische afwijkingen verbeteren, en de behandeling met corticosteroiden voltooid is: Graad 3 of 4 pneumonitis: Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde colitis:** Graad 2 diarree of colitis: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is: **OPDIVO-*ipilimumab*:** Behandeling definitief staken : Graad 4 diarree of colitis: Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde hepatitis:** Graad 2 verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine: Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is: Graad 3 of 4 verhoging van ASAT, ALAT, of totaal bilirubine: Behandeling definitief staken **NB:** zie de doseringrichtlijnen onder deze tabel voor RCC-patiënten met verhoging van leverenzymen die worden behandeld met **OPDIVO in combinatie met cabozantinib** **Immuunrelateerde nefritis en verstoerde nierfunctie:** Graad 2 of 3 creatinineverhoging: Onderbreek dosis/doses totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is: Graad 4 creatinineverhoging: Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde endocriopathiën:** Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis Graad 2 bijnierinsufficiëntie Graad 3 diabetes: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutieftherapie<sup>a</sup> zolang er geen symptomen aanwezig zijn: Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 diabetes: Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde huidreacties:** Graad 3 rash: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is: Graad 4 rash: Behandeling definitief staken **Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN):** Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4) **Immuunrelateerde myocardiitis:** Graad 2 myocardiitis: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is: Graad 3 of 4 myocardiitis: Behandeling definitief staken **Andere immuunrelateerde bijwerkingen:** Graad 3 (voor het eerst optredend): Onderbreek dosis/doses; Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag; Behandeling definitief staken **Let op:** De gradering van de toxiciteit is in overeenstemming met de terminologiecriteria van het *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.0 (NCICTCAE v4). <sup>a</sup> Stak de behandeling definitief als graad 3 diarree of colitis optreedt tijdens de tweede fase van de behandeling (nivolumab als monotherapie) die volgt na de combinatiebehandeling. <sup>b</sup> Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutieftherapie zijn beschreven in rubriek 4.4. <sup>c</sup> De veiligheid van het opnieuw starten van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen moet definitief gestakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter). Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestakt, dan moet het andere middel ook worden gestakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt. Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocardiitis hadden, is niet bekend. OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met

voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. **4.8 Bijwerkingen Nivolumab als monotherapie** (zie rubriek 4.2). *Samenvatting van het veiligheidsprofiel* In de gepoolde dataset van nivolumab als monotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 4646) met een minimale follow-up tussen 2,3 en 28 maanden. Waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (44%), pijn aan het skeletspierstelsel (28%), diarree (26%), rash (24%), hoesten (22%), misselijkheid (22%), pruritus (19%), verminderde eetlust (17%), artalgie (17%), constipatie (16%), dyspneu (16%), buikpijn (15%), bovensteltuchtweginfectie (15%), pyrexie (13%), hoofdpijn (13%), anemie (13%) en braken (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 44%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeks middel. Met een minimale follow-up van 63 maanden in NSCLC zijn er geen nieuwe veiligheidsignalen gevonden. *Tablet met de lijst van bijwerkingen* De bijwerkingen die gemeeld zijn in de gepoolde dataset voor patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie (n = 4646) zijn weergegeven in tabel 6. Deze bijwerkingen worden vermeld naar post-marketing gegevens en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare post-marketing gegevens). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst. **Tabel 6: Bijwerkingen bij nivolumab als monotherapie. Nivolumab monotherapie** Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: bovensteltuchtweginfectie; Vaak: pneumonie<sup>1</sup>, bronchitis; Soms: aseptische meningitis *Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)* Zelden: histiocytair necrotiserende lymphadenitis (ziekte van Kikuchi) *Bloed- en lymfestelselaandoeningen* Zeer vaak: lymfopenie<sup>2</sup>, anemie<sup>3</sup>, leukopenie<sup>4</sup>, neutropenie<sup>5</sup>, trombocytopenie<sup>6</sup>; Soms: eosinofilie; Niet bekend: hemofagocytair lymphohistiocytose *Immuunsysteemaandoeningen* Vaak: infusiereleaterde reactie (waaronder cytokineafgiftesyndroom), overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie); Soms: sarcoidose; Niet bekend: afstoting van een solide orgaantransplantaat *Endocriene aandoeningen* Vaak: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroïditis; Soms: bijniersufficiëntie, hypoparathyreïdisme, hypofosfitis, diabetes mellitus; Zelden: diabetesche ketoacidose, hypoparathyreoïdie *Voedings- en stofwisselingsstoornissen* Zeer vaak: verminderde eetlust, hyperglykemie<sup>7</sup>; Vaak: dehydratie, gewichtsverlies, hypoglykemie<sup>8</sup>; Soms: metabole acidose; Niet bekend: tumorlysisyndroom <sup>9</sup> *Zenuwstelselaandoeningen* Zeer vaak: hoofdpijn; Vaak: perifere neuropathie, duizeligheid; Soms: polyneuropathie, auto-immuun neuropathie (waaronder parese van de nervus facialis en nervus abducens); Zelden: Guillain-Barré-syndroom, demyelinisatie, myasthenia gravis, encefalitis<sup>10</sup>; Niet bekend: myelitis (inclusief myelitis transversa) *Oogaandoeningen* Vaak: vaginatie, droge ogen; Soms: uveïtis; Niet bekend: Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom *Hartaandoeningen* Vaak: tachycardie, atriumfibrilleren; Soms: myocarditis<sup>11</sup>, pericardiale aandoeningen<sup>12</sup>, aritmie (waaronder ventriculaire aritmie) *Bloedvataandoeningen* Vaak: hypertensie; Zelden: vasculitis *Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum* aandoeningen Zeer vaak: dyspneu<sup>13</sup>, hoesten; Vaak: pneumonitis<sup>14</sup>, pleurale effusie; Soms: longinfiltratie *Maagdarmsstelselaandoeningen* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie; Vaak: colitis<sup>15</sup>, stomatitis, droge mond; Soms: pancreatitis, gastritis; Zelden: duodenulumaandoening, pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie *Lever- en galblaasaandoeningen* Soms: hepatitis, cholestase *Huid- en onderhuidsaandoeningen* Zeer vaak: rash<sup>16</sup>, pruritus; Vaak: vitiligo, droge huid, erythema, alopecia; Soms: psoriasis, rosacea erythema multiforme, urticaria; Zelden: toxische epidermale necrolyse<sup>17</sup>, Stevens-Johnson-syndroom<sup>18</sup>; Niet bekend: lichen sclerosus<sup>19</sup>, andere lichen-aandoeningen *Skeletspierstelsel- en bindweefsel* aandoeningen Zeer vaak: pijn aan het skeletspierstelsel<sup>20</sup>, artalgie; Vaak: artritits; Soms: polymyalgia rheumatica; myopathie, myositis (waaronder polymyositis<sup>21</sup>), rabdomyositis<sup>22</sup>; Zelden: spondylolarytraal syndroom van Sjögren, myofasciaal syndroom *Nierfalen* (waaronder acute nierschade)<sup>23</sup>; Zelden: tubulo-interstitiële nefritis, niet-infectieuze cystitis *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* Zeer vaak: vermoeidheid, pyrexie; Vaak: pijn, pijn op de borst, oedeem *Onderzoek* Zeer vaak: verhoogde alkalische fosfatase<sup>24</sup>, verhoogde ASAT<sup>25</sup>, verhoogde ALAT<sup>26</sup>, verhoogd totaal bilirubine<sup>27</sup>, verhoogd creatinine<sup>28</sup>, verhoogde amylase<sup>29</sup>, verhoogde lipase<sup>30</sup>, hyponatriëmie<sup>31</sup>, hyperkaliëmie<sup>32</sup>, hypokaliëmie<sup>33</sup>, hypercalciëmie<sup>34</sup>, hypocalciëmie<sup>35</sup>; Vaak: hypernatriëmie<sup>36</sup>, hypermagnesiëmie<sup>37</sup>, verhoogd thyroïditstimulerend hormoon, verhoogde gammaglutamyltransferase *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: hypocalciëmie<sup>38</sup>, verhoogde ASAT<sup>39</sup>, verhoogde ALAT<sup>40</sup>, hyponatriëmie<sup>41</sup>, verhoogde amylase<sup>42</sup>, hypermagnesiëmie<sup>43</sup>, verhoogde alkalische fosfatase<sup>44</sup>, hypocalciëmie<sup>45</sup>, hyperkaliëmie<sup>46</sup>, verhoogd totaal bilirubine<sup>47</sup>; Vaak: hypernatriëmie<sup>48</sup>, hypercalciëmie<sup>49</sup>, hypermagnesiëmie<sup>50</sup> *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: verhoogde alkalische fosfatase<sup>51</sup>, verhoogde ALAT<sup>52</sup>, verhoogd totaal bilirubine<sup>53</sup>, verhoogd creatinine<sup>54</sup>, verhoogde amylase<sup>55</sup>, verhoogde lipase<sup>56</sup>, hypokaliëmie<sup>57</sup>, hypomagnesiëmie<sup>58</sup>, hypernatriëmie<sup>59</sup>, hypercalciëmie<sup>60</sup>, hypofosfatatie<sup>61</sup>, hyperkaliëmie<sup>62</sup>, hypermagnesiëmie<sup>63</sup>, hypernatriëmie<sup>64</sup>; Vaak: verhoogd bloedsuiker, hyperglycëmie<sup>65</sup>; Zelden: in tabel 7 weergegeven frequenties van bijwerkingen zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan nivolumab alleen of in combinatie met andere therapeutische middelen. De onderliggende ziekte of het geneesmiddel dat in combinatie werd gebruikt, kunnen hebben bijgedragen. <sup>1</sup> Er zijn gevallen gemeld met fatale afloop in afgeronde of lopende klinische onderzoeken. <sup>2</sup> De frequenties van laboratoriummetingen geven het percentage patiënten weer dat een verslechtering liet zien ten opzichte van de baselijn van de laboratoriummetingen. <sup>3</sup> Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen; abnormale laboratoriumwaarden<sup>1</sup> hieronder. <sup>4</sup> Rash is een samengevoegde term die maculopulpaire uitslag, erythemateuze uitslag, pruritis, folliculaire uitslag, maculeuze uitslag, morbilliforme uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, vesiculair uitslag, exfoliatieve uitslag, dermatitis, dermatitis acroïform, allergische dermatitis, atopische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, psoriasisiforme dermatitis, geneesmiddelenreactie en pemfigoid omvat. <sup>5</sup> Ook gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde dataset. De frequentie is gebaseerd op de blootstelling in het gehele programma. <sup>6</sup> Pijn in het skeletspierstelsel is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierengram, myalgie, intercostale myalgie, nekpijn, pijn in extremiteiten en spinale pijn omvat. <sup>7</sup> Gebeurtenis na het in de handel brengen (zie ook rubriek 4.4). <sup>8</sup> Gemeld in klinische studies en in de post-marketing setting. <sup>9</sup> Pericardiale aandoeningen is een samengevoegde term die pericarditis, pericardiale effusie, harttamponade, cardiale tamponade en het syndroom van Dressler omvat. <sup>10</sup> Anemie is een samengevoegde term die, naast andere oorzaken, hemolytische anemie en auto-immuun anemie, hemoglobine verlaagd, ijzerefficiëntie en rodebloedcellen verlaagd omvat. <sup>11</sup> Omvat bijniersufficiëntie, acute bijnierschorsinsufficiëntie en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. <sup>12</sup> Oedeem is een samengevoegde term die encefalitis in limbische encefalitis. <sup>13</sup> Omvat gegeneraliseerd oedeem, oedeem perifeer, perifere zwelling en zwelling omvat. *Nivolumab in combinatie met andere therapeutische middelen* (zie rubriek 4.2). *Samenvatting van het veiligheidsprofiel* Als nivolumab toegevoegd wordt in combinatie, zie de SmPC van de andere therapeutische middelen voor aanvullende informatie over het veiligheidsprofiel vóór aanvang van de behandeling. *Nivolumab in combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) In de gepoolde dataset van nivolumab toegevoegd in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) bij verschillende tumortypes (n = 2094) met minimale follow-up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artalgie (19%), buikpijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteltuchtweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% van de bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan het onderzoeks middel. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 360 mg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). *Nivolumab in combinatie met chemotherapie* In de gepoolde dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 1572), met een minimale follow-up van 7,4 tot 20 maanden voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, OSCC of urothelcarcinoom, of na 3 cycli van behandeling voor resecteerbare NSCLC, waren de vaakst gemelde bijwerkingen (≥ 10%) misselijkheid (51%), vermoeidheid (41%), perifere neuropathie (34%), verminderde eetlust (32%), constipatie (31%), diarree (30%), braken (26%), stomatitis (19%), buikpijn (19%), rash (19%), skeletspierstelselpijn (18%), pyrexie (17%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (13%), hoesten (12%), pruritus (11%) en hyponatriëmie (10%). De incidentie van graad 3-5 bijwerkingen was 72% voor nivolumab in combinatie met chemotherapie, waarvan 1,3% bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan nivolumab in combinatie met chemotherapie. Mediane duur van de behandeling was 6,44 maanden (95%-BI: 5,95, 6,80) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie, 4,34 maanden (95%-BI: 4,04, 4,70) voor chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC en 7,39 maanden (95%-BI: 7,06, 8,38) voor urothelcarcinoom. Voor resecteerbare NSCLC kreeg driënegtig procent (93%) van de patiënten 3 cycli van nivolumab in combinatie met chemotherapie. *Nivolumab in combinatie met cabozantinib* In de dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken in combinatie met cabozantinib 40 mg eenmaal daags bij RCC (n = 320), met een minimale follow-up van 16,0 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) diarree (64,7%), vermoeidheid (51,3%), palmolplantair erythrocyteschesyndroom (40,0%), stomatitis (38,8%), pijn in het skeletspierstelsel (37,5%), hypertensie (37,2%), rash (36,3%), hypothyreoïdie (35,6%), verminderde eetlust (30,3%), misselijkheid (28,8%), buikpijn (25,0%), dyspneu (23,8%), bovensteltuchtweginfectie (20,6%), hoesten (20,6%), pruritus (20,6%), artalgie (19,4%), braken (18,4%), dystonie (17,8%), hoofdpijn (16,3%), dyspepsie (15,9%), duizeligheid (14,1%), constipatie (14,1%), pyrexie (14,1%), oedeem (13,4%), spierspasmen (12,2%), dyspneu (11,6%), proteinurie (10,9%) en hyperthyreoïdie (10,0%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 78%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeks middel. *Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm* Bijwerkingen die gemeld werden in de gepoolde dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) (n = 2094), nivolumab in combinatie met chemotherapie (n = 1572) en nivolumab in combinatie met cabozantinib (n = 320), zijn weergegeven in tabel 7. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare post-marketinggegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst. **Tabel 7: Bijwerkingen van nivolumab in combinatie met andere therapeutische middelen** Infecties en parasitaire aandoeningen *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: bovensteltuchtweginfectie; Vaak: pneumonie, bronchitis, conjunctivitis; Zelden: aseptische meningitis *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: bovensteltuchtweginfectie, pneumonie<sup>1</sup>; Zelden: *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: bovensteltuchtweginfectie; Vaak: pneumonie; Zelden: *Bloed- en lymfestelselaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: anemie<sup>2</sup>, trombocytopenie<sup>3</sup>, leukopenie<sup>4</sup>, lymfopenie<sup>5</sup>, neutropenie<sup>6</sup>; Vaak: eosinofilie; Soms: febrile neutropenie; Niet bekend: hemofagocytair lymphohistiocytose *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: neutropenie<sup>7</sup>, anemie<sup>8</sup>, leukopenie<sup>9</sup>, lymfopenie<sup>10</sup>, trombocytopenie<sup>11</sup>; Vaak: febrile neutropenie<sup>12</sup>; Soms: eosinofilie; Niet bekend: *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: anemie<sup>13</sup>, trombocytopenie<sup>14</sup>, leukopenie<sup>15</sup>, lymfopenie<sup>16</sup>, neutropenie<sup>17</sup>; Vaak: eosinofilie; Soms: *Immuunsysteemaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Vaak: infusiereleaterde reactie (waaronder cytokineafgiftesyndroom), overgevoeligheid; Soms: Zelden: Niet bekend: *Combinatie met cabozantinib* Vaak: overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie); Soms: infusiereleaterde overgevoeligheidsreactie; Zelden; Niet bekend: *Endocriene aandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroïditis, bijniersufficiëntie, hypofosfitis, hypoparathyreïdisme, diabetes mellitus; Soms: diabetesche ketoacidose; Zelden: hypoparathyreoïdie *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, diabetes mellitus; Soms: bijniersufficiëntie, thyroïditis, hypoparathyreïdisme, hypofosfitis; Zelden: *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie; Vaak: bijniersufficiëntie; Soms: hypofosfitis, thyroïditis; Zelden: *Voedings- en stofwisselingsstoornissen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: verminderde eetlust, hyperglykemie<sup>18</sup>, hypoglykemie<sup>19</sup>; Vaak: dehydratie, hyponatriëmie, hypofosfatatie, gewichtsverlies; Soms: metabole acidose; Zelden; Niet bekend: tumorlysisyndroom *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: verminderde eetlust, hyponatriëmie, hyperglykemie<sup>20</sup>, hypoglykemie<sup>21</sup>; Vaak: hypofosfatatie; Soms: Zelden: tumorlysisyndroom; Niet bekend: *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: verminderde eetlust, hyperglykemie<sup>22</sup>, hypoglykemie<sup>23</sup>; Vaak: dehydratie; Soms: Zelden; Niet bekend: *Zenuwstelselaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid; Vaak: perifere neuropathie; Soms: polyneuropathie, peroneale zenuwverlamming, auto-immuun neuropathie (waaronder parese van de nervus facialis en de nervus abducens), encefalitis, myasthenia gravis; Zelden: Guillain-Barré-syndroom, neuritis, myelitis (inclusief myelitis transversa); Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: perifere neuropathie; Vaak: parasthesie, duizeligheid, hoofdpijn; Soms: Zelden: Guillain-Barré-syndroom, encefalitis; Niet bekend: myelitis (inclusief myelitis transversa) *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: dysgeusie, duizeligheid, hoofdpijn; Vaak: perifere neuropathie; Soms: auto-immuun encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, myasthenia gravis, Zelden; Niet bekend: *Evenwichtsstoornissen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Vaak: *Combinatie met chemotherapie* Vaak: *Combinatie met cabozantinib* Vaak: tinnitus *Oogaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Vaak: vaginatie, droge ogen; Soms: uveïtis, episcleritis; Zelden: Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom; *Combinatie met chemotherapie* Vaak: droge ogen, vaginatie, Soms: uveïtis, Zelden: *Combinatie met cabozantinib* Vaak: droge ogen, vaginatie, Soms: uveïtis; Zelden: *Hartaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Vaak: tachycardie, atriumfibrilleren; Soms: myocarditis<sup>24</sup>, aritmie (waaronder ventriculaire aritmie)<sup>25</sup>, bradycardie; Niet bekend: pericardiale aandoeningen<sup>26</sup> *Combinatie met chemotherapie* Vaak: tachycardie, atriumfibrilleren; Soms: myocarditis; Niet bekend: *Bloedvataandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: hypertensie; Zelden: vasculitis *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: hypertensie; Vaak: trombose<sup>27</sup>, hypertensie, vasculitis *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: hypertensie; Vaak: trombose *Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum* aandoeningen *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: hoesten, dyspneu; Vaak: pneumonitis<sup>28</sup>, pulmonale embolie<sup>29</sup>, pleurale effusie *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: hoest; Vaak: pneumonitis<sup>30</sup>, dyspneu *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: dyspneu, hoesten; Vaak: pneumonitis, longembolie, pleurale effusie, bloedneus *Maagdarmsstelselaandoeningen* *Combinatie met ipilimumab* (met of zonder chemotherapie) Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie; Vaak: colitis<sup>31</sup>, pancreatitis, stomatitis, gastritis, droge mond; Soms: duodenitis; Zelden: darmparotatie<sup>32</sup>, pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree<sup>33</sup>, stomatitis, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie; Vaak: colitis, droge mond; Soms: pancreatitis; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met cabozantinib* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>34</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>35</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>36</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>37</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>38</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>39</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>40</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>41</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>42</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>43</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>44</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>45</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>46</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>47</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>48</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>49</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>50</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>51</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>52</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>53</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>54</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>55</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>56</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>57</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>58</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>59</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>60</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>61</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>62</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>63</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>64</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>65</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>66</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>67</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>68</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>69</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>70</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>71</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>72</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>73</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>74</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>75</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>76</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>77</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>78</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>79</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>80</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>81</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>82</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>83</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>84</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>85</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>86</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>87</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>88</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie; Vaak: colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien; Soms: pancreatitis, perforatie van de dunne darm<sup>89</sup>, glossodynie; Zelden; Niet bekend: *Combinatie met chemotherapie* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, const

0,1-115,6). Herstel trad op bij 639 patiënten (90,3%) met een mediane tijd tot herstel van 2,9 weken (spreiding: 0,1-124,4). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van diarree of colitis 27,7% (580/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) en 0,1% (3/2094) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 1,4 maanden (spreiding: 0,0-48,9). Herstel trad op bij 577 patiënten (90,8%) met een mediane tijd tot herstel van 2,7 weken (spreiding: 0,1-159,4). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg was de incidentie van diarree of colitis 46,7%, waaronder graad 2 (13,6%), graad 3 (15,8%) en graad 4 (0,4%). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van diarree of colitis 24,0% (377/1572). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 7,3% (115/1572), 3,2% (51/1572) en 0,4% (6/1572) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 4,4 weken (spreiding: 0,1-93,6). Herstel trad op bij 329 patiënten (87,7%) met een mediane tijd tot herstel van 1,6 weken (spreiding: 0,1-212,3). Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie voor diarree, colitis, frequente darmbewegingen of enteritis 59,1% (189/320). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 25,6% (82/320) en 6,3% (20/320) van de patiënten. Graad 4 werden gemeld bij 0,6% (2/320). De mediane tijd tot aanvang was 12,9 weken (spreiding: 0,3-110,9 weken). Herstel trad op bij 143 patiënten (76,1%) met een mediane tijd tot herstel van 12,9 weken (spreiding: 0,1-139,7 weken). *Immuungeleeteerde hepatitis* Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctiestesten 8,0% (371/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 4,3% (200/4646) en 1,8% (82/4646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,6% (74/4646) en 0,3% (15/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 10,6 weken (spreiding: 0,1-132,0). Herstel trad op bij 298 patiënten (81,4%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,1-126,4). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van afwijkingen in leverfunctiestesten 19,2% (402/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) en 1,2% (25/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 1,9 maanden (spreiding: 0,0-36,6). Herstel trad op bij 351 patiënten (87,8%) met een mediane tijd tot herstel van 5,3 weken (spreiding: 0,1-175,9). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctiestesten 30,1%, waaronder graad 2 (6,9%), graad 3 (15,8%) en graad 4 (1,8%). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van afwijkingen in leverfunctiestesten 18,6% (293/1572). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 5,6% (88/1572), 2,9% (45/1572) en < 0,1% (1/1572) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 7,7 weken (spreiding: 0,1-99,0). Herstel trad op bij 231 patiënten (79,9%) met een mediane tijd tot herstel van 7,4 weken (spreiding: 0,4-240,0). Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van afwijkingen in leverfunctiestesten 41,6% (133/320). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) en 0,6% (2/320). De mediane tijd tot aanvang was 8,3 weken (spreiding: 0,1-107,9 weken). Herstel trad op bij 101 patiënten (75,9%) met een mediane tijd tot herstel van 9,6 weken (spreiding: 0,1-89,3 weken). *Immuungeleeteerde nefritis en nierfunctiestoornissen* Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornissen 2,6% (121/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 1,5% (69/4646) en 0,7% (32/4646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 0,4% (18/4646) en < 0,1% (2/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 12,1 weken (spreiding: 0,1-79,1). Herstel trad op bij 80 patiënten (69,0%) met een mediane tijd tot herstel van 8,0 weken (spreiding: 0,3-79,1). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornissen 6,1% (128/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) en 0,5% (10/2094) van de patiënten. Bij twee patiënten (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 2,5 maanden (spreiding: 0,0-34,8). Herstel trad op bij 97 patiënten (75,8%) met een mediane tijd tot herstel van 6,3 weken (spreiding: 0,1-172,1). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie, was de incidentie van nefritis of verstoorde nierfunctie 10,8% (170/1572). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,1% (64/1572), 1,5% (24/1572) en 0,1% (2/1572) van de patiënten. Bij twee patiënten (0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 6,9 weken (spreiding: 0,1-60,7). Herstel trad op bij 111 patiënten (65,3%) met een mediane tijd tot herstel van 11,6 weken (spreiding: 0,1-226,0). Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van nefritis, immuungeleeteerde nefritis, nierfalen, acute nierische, verhoogde creatinine of ureum in het bloed 10,0% (32/320). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 3,4% (11/320) en 1,3% (4/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 14,2 weken (spreiding: 2,1-87,1 weken). Herstel trad op bij 18 patiënten (58,1%) met een mediane tijd tot herstel van 10,1 weken (spreiding: 0,6-90,4 weken). *Immuungeleeteerde endocrinopathieën* Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie 13,0% (603/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 6,6% (305/4646) en 6,2% (290/4646) van de patiënten. Graad 3 schildklierandoeningen werden gemeld bij < 0,2% (8/4646) van de patiënten. Hypofysitis (3 graad 1, 2 graad 2, 9 graad 3 en 1 graad 4), hypopituitarisme (6 graad 2 en 1 graad 3), bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, acute bijnierschorsinsufficiëntie en verlaagd corticotropine in het bloed) (2 graad 1, 23 graad 2 en 11 graad 3), diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1 en diabetische ketoacidose) (1 graad 1, 3 graad 2 en 8 graad 3 en 2 graad 4) werden gemeld. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 11,1 weken (spreiding: 0,1-126,7). Herstel trad op bij 323 patiënten (48,7%). De mediane tijd tot herstel v was 48,6 weken (spreiding: 0,4-204,4). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van schildklierandoeningen 22,9% (479/2094). Schildklierandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 12,5% (261/2094) en 1,0% (21/2094) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypofysitis (waaronder lymfocytair hypofysitis) trad op bij respectievelijk 2,0% (42/2094) en 1,6% (33/2094) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypopituitarisme trad op bij respectievelijk 0,8% (16/2094) en 0,5% (11/2094) van de patiënten. Graad 2, graad 3 en graad 4 bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie) trad op bij respectievelijk 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) en 0,2% (4/2094) van de patiënten. Graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 diabetes mellitus trad op bij respectievelijk 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) en 0,1% (3/2094) van de patiënten, en graad 4 diabetische ketoacidose werd gemeld bij < 0,1% (2/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 2,1 maanden (spreiding: 0,0-28,1). Herstel trad op bij 201 patiënten (40,7%). Tijd tot herstel varieerde van 0,3 tot 257,1<sup>o</sup> weken. Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen 12,7% (199/1572). Schildklierandoeningen graad 2 werden gemeld bij 6,2% (97/1572) van de patiënten. Hypofysitis graad 3 trad op bij 0,1% (2/1572) van de patiënten. Hypopituitarisme graad 2 en graad 3 trad op bij respectievelijk 0,2% (3/1572) en 0,3% (4/1572) van de patiënten. Bijniersufficiëntie graad 2, graad 3 en graad 4 trad op bij respectievelijk 0,6% (9/1572), 0,2% (3/1572) en < 0,1% (1/1572) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal wegens bijniersufficiëntie. Diabetes mellitus, waaronder diabetes mellitus type 1, FTDM (fulminant type 1 diabetes mellitus) en diabetische ketoacidose (3 graad 2, 2 graad 3 en 1 graad 4) werden gemeld. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 14,7 weken (spreiding: 1,1-124,3). Herstel trad op bij 81 patiënten (37,2%). Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 233,6<sup>o</sup> weken. Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van schildklierandoeningen 43,1% (138/320). Schildklierandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 23,1% (74/320) en 0,9% (3/320) van de patiënten. Hypofysitis trad op bij 0,6% (2/320) van de patiënten, allen graad 2. Bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijniersufficiëntie) trad op bij 4,7% (15/320) van de patiënten. Graad 2 en 3 bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijniersufficiëntie) traden op bij respectievelijk 2,2% (7/320) en 1,9% (6/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 12,3 weken (spreiding: 2,0-89,7 weken). Herstel trad op bij 50 patiënten (35,2%). Tijd tot herstel varieerde van 0,9 tot 132,0<sup>o</sup> weken. *Immuungeleeteerde huidreacties* Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie was de incidentie van rash 30,0% (1396/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 in ernst en werd gemeld bij 22,8% (1060/4646) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 5,9% (274/4646) en 1,3% (62/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,7 weken (spreiding: 0,1-121,1). Herstel trad op bij 896 patiënten (64,6%) met een mediane tijd tot herstel van 20,1 weken (0,1-192,7). Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) was de incidentie van rash 46,2% (968/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) en < 0,1% (2/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 0,7 maanden (spreiding: 0,0-33,8). Herstel trad op bij 671 patiënten (69,6%) met een mediane tijd tot herstel van 11,1 weken (spreiding: 0,1-268,7). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, was de incidentie van rash 65,2%, waaronder graad 2 (20,3%) en graad 3 (7,8%). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van rash 25,6% (402/1572). Gevallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 6,2% (97/1572), en 2,5% (39/1572) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 7,0 weken (spreiding: 0,1-97,4). Herstel trad op bij 273 patiënten (68,1%) met een mediane tijd tot herstel van 12,3 weken (spreiding: 0,1-258,7). Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van rash 62,8% (201/320). Gevallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 23,1% (74/320) en 10,6% (34/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,14 weken (spreiding: 0,1-104,4 weken). Herstel trad op bij 137 patiënten (68,2%) met een mediane tijd tot herstel van 18,1 weken (spreiding: 0,1-130,6+ weken). Zeldzame gevallen van SIS en TEN zijn gemeld, sommige daarvan met fatale afloop (zie rubriek 4.2 en 4.4). *Infusiereacties* Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 4,0% (188/4646), waaronder 9 gevallen van graad 3 en 3 gevallen van graad 4. Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 4,9% (103/2094). Gevallen van graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) en < 0,1% (1/2094) van de patiënten. Onder patiënten met MMP die behandeld werden met nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 12%. Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 8,5% (134/1572). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,8% (76/1572), 1,1% (18/1572) en 0,2% (3/1572) van de patiënten. Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 2,5% (8/320). Alle 8 patiënten hadden graad 1 of 2 in ernst. Graad 2 gevallen werden gemeld bij 0,3% (1/320) van de patiënten. *Complicaties van algogene HSCT bij klassiek Hodgkin-lymfoom* Snel optreden van GVHD is gemeld bij gebruik van nivolumab voor en na algogene HSCT (zie rubriek 4.4). Van de 62 patiënten die werden onderzocht in twee cHL studies en die algogene HSCT hadden ondergaan na staken van de behandeling met nivolumab als monotherapie, werd graad 3 of 4 acute GVHD gemeld bij 17/62 patiënten (27,4%). Hyperacute GVHD, gedefinieerd als acute GVHD die optreedt binnen 14 dagen na stamcellusfusie, werd gemeld bij vier patiënten (6%). Een fibril syndroom waarvoor steroïden nodig waren, zonder een aantoonbare infectieuze oorzaak, werd bij zes patiënten (12%) binnen de eerste 6 weken na transplantatie gemeld. Steroïden werden gebruikt bij vier patiënten, en drie patiënten reageerden op steroïden. Hepatische veno-occlusieve ziekte werd gemeld bij twee patiënten, van wie er één overleed als gevolg van GVHD en multi-orgaanfalen. Negentien van de 62 patiënten (30,6%) overleden als gevolg van complicaties van algogene HSCT na nivolumab. Deze 62 patiënten hadden een mediane follow-up vanaf daaropvolgende algogene HSCT van 38,5 maanden (spreiding: 0-68 maanden). *Verhoogde leverenzymen* *nivolumab gecombineerd wordt met cabozantinib bij RCC* in een klinische studie bij niet eerder behandelde RCC-patiënten die nivolumab in combinatie met cabozantinib kregen, werd een hogere incidentie van graad 3 en 4 verhoogde ALAT (10,1%) en verhoogde ASAT (8,2%) waargenomen ten opzichte van nivolumab monotherapie bij patiënten met gevorderd RCC. De mediane tijd tot aanvang van een graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT (n=85) was 10,1 weken (spreiding: 2,0 tot 106,6 weken), 26% kreeg corticosteroiden voor een mediane duur van 1,4 weken (spreiding: 0,9 tot 75,3 weken) en herstel tot graad 0-1 trad op bij 91% met een mediane tijd tot herstel van 2,3 weken (spreiding: 0,4 tot 108,1 weken). Van de 45 patiënten met graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT die opnieuw werden blootgesteld aan nivolumab (n=10) of cabozantinib (n=10) als monotherapie of aan beide (n=25) werd een recidief van graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT waargenomen bij 3 patiënten die OPDIVO kregen, bij 4 patiënten die cabozantinib kregen en bij 8 patiënten die zowel OPDIVO als cabozantinib kregen. *Afwijkende laboratoriumwaarden* Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was het percentage patiënten bij wie een verschuiving optrad van de baseline naar een graad 3 of 4 afwijkend laboratoriumresultaat als volgt: 3,4% voor anemie (alleen graad 3), 0,7% voor trombocytopenie, 0,7% voor leukopenie, 8,7% voor lymfopenie, 0,9% voor neutropenie, 1,7% vertoende een stijging van alkalische fosfatase, 2,6% vertoende een stijging van ALAT, 2,3% vertoende een stijging van ALAT, 0,8% vertoende een verhoogd totaal bilirubine, 0,7% vertoende een verhoogd creatinine, 2,0% voor hyperglykemie, 0,7% voor hypoglykemie, 3,8% vertoende een stijging van amylase, 6,9% vertoende een stijging van lipase, 4,7% voor hyponatremie, 1,6% voor hyperkalciemie, 1,3% voor hypokalciemie, 1,1% voor hypercalcämie, 0,6% voor hypermagnesämie, 0,4% voor hypomagnesämie, 0,6% voor hypocalciemie, 0,6% voor hypoprotinemie en < 0,1% voor hypernatremie. Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was het deel van de patiënten dat een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had als volgt: 4,9% voor anemie, 1,5% voor trombocytopenie, 2,3% voor leukopenie, 7,3% voor lymfopenie, 3,4% voor neutropenie, 2,9% voor verhoogde alkalische fosfatase, 7,3% voor verhoogde ASAT, 8,4% voor verhoogde ALAT, 1,2% voor verhoogd totaal bilirubine, 1,6% voor verhoogde creatinine, 5,8% voor hyperglykemie, 0,9% voor hypoglykemie, 8,4% voor verhoogd amylase, 16,7% voor verhoogd lipase, 0,8% voor hypercalcämie, 0,2% voor hypernatremie, 1,0% voor hypercalcämie, 1,9% voor hyperkalciemie, 0,5% voor hypermagnesämie, 3,4% voor hypokalciemie en 9,8% voor hyponatremie. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg deed zich bij een hoger aandeel patiënten een verslechtering voor ten opzichte van baseline naar graad 3 of 4 verhoogde ALAT (15,3%). Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was het deel van de patiënten met een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had als volgt: 15,8% voor anemie, 6,9% voor trombocytopenie, 12,2% voor leukopenie, 14,6% voor lymfopenie, 27,6% voor neutropenie, 2,4% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,4% voor verhoogde ASAT, 2,6% voor verhoogde ALAT, 2,0% voor verhoogd bilirubine, 1,4% voor verhoogde creatinine, 4,5% voor verhoogde amylase, 5,2% voor verhoogde lipase, 0,5% voor hypernatremie, 8,8% voor hyponatremie, 1,9% voor hyperkalciemie, 5,6% voor hypokalciemie, 0,8% voor hypercalcämie, 1,9% voor hypercalcämie, 1,5% voor hypermagnesämie, 2,9% voor hypomagnesämie, 3,5% voor hyperglykemie en 0,7% voor hypoglykemie. Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was het deel van de patiënten dat een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had als volgt: 3,5% voor anemie (alle graad 3), 0,3% voor trombocytopenie, 0,3% voor leukopenie, 7,5% voor lymfopenie, 3,5% voor neutropenie, 3,2% voor verhoogde alkalische fosfatase, 8,2% voor verhoogde ASAT, 10,1% voor verhoogde ALAT, 1,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 1,3% voor verhoogde creatinine, 11,9% voor verhoogde amylase, 15,6% voor verhoogd lipase, 3,5% voor hyperglykemie, 0,8% voor hypoglykemie, 2,2% voor hypercalcämie, 0,3% voor hypercalcämie, 5,4% voor hyperkalciemie, 4,2% voor hypermagnesämie, 1,9% voor hypomagnesämie, 3,2% voor hypomagnesämie, 12,3% voor hyponatremie en 21,2% voor hypofosfatemie. *Immunogeniciteit* Van de 3529 patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie 3 mg/kg of 240 mg iedere twee weken en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel, testten 328 patiënten (9,3%) positief op de aanwezigheid van tijdens behandeling optredende antilichamen tegen het middel en 21 patiënten (0,6%) testten positief op neutraliserende antilichamen. Gelijktijdige toediening met chemotherapie had geen invloed op de immunogeniciteit van nivolumab. Van de patiënten die werden behandeld met nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel, testte 7,5% positief op de aanwezigheid van tijdens behandeling optredende antilichamen tegen het middel en 0,5% testte positief op neutraliserende antilichamen. Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en beoordeeld konden worden op aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen, was de incidentie van anti-nivolumab antilichamen 26,0% met nivolumab 3 mg/kg en ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken, 24,9% met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken en ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken, en 37,8% met nivolumab 1 mg/kg en ipilimumab 3 mg/kg iedere 3 weken. De incidentie van neutraliserende antilichamen tegen nivolumab was 0,8% met nivolumab 3 mg/kg en ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken, 1,5% met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken en ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken en 4,6% met nivolumab 1 mg/kg en ipilimumab 3 mg/kg iedere 3 weken. Bij de patiënten die beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-ipilimumab antilichamen, varieerde de incidentie van anti-ipilimumab antilichamen van 6,3 tot 13,7% en neutraliserende antilichamen tegen ipilimumab vloeiden van 0 tot 0,4%. Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen of neutraliserende antilichamen tegen nivolumab, was de incidentie van anti-nivolumab antilichamen 33,8% en de incidentie van neutraliserende antilichamen 2,6%. Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie en die beoordeeld konden worden op aanwezigheid van anti-ipilimumab antilichamen of neutraliserende antilichamen tegen ipilimumab, was de incidentie van anti-ipilimumab antilichamen 7,5%, en de incidentie van neutraliserende antilichamen was 1,6%. Hoewel de klaring van nivolumab was toegenomen met 20% wanneer er anti-nivolumab-antilichamen aanwezig waren, was er geen bewijs voor een afname in werkzaamheid of gewijzigd toxiciteitsprofiel bij aanwezigheid van nivolumab antilichamen op basis van farmacokinetische en blootstellings-respons-analyses voor zowel monotherapie en de combinatie. *Pediatrische populatie*. De veiligheid van nivolumab als monotherapie (3 mg/kg iedere 2 weken) en in combinatie met ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg of 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken gedurende de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg als monotherapie iedere 2 weken) is onderzocht bij 97 pediatrische patiënten in de leeftijd van ≥ 1 jaar tot < 18 jaar (waaronder 53 patiënten van 12 tot < 18 jaar) met recidiverende of refractaire solide of hematologische tumoren, waaronder gevorderd melanoom, in klinisch onderzoek CA209070. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was over het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen die werden behandeld met nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab. Er werden geen nieuwe veiligheidsignalen waargenomen. Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn niet beschikbaar met betrekking tot het gebruik van nivolumab bij adolescenten van 12 jaar en ouder. De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 20% van de pediatrische patiënten) bij behandeling met nivolumab als monotherapie waren vermoeidheid (35,9%) en verminderde eetlust (21,9%). De meerderheid van de bijwerkingen die werden gemeld voor nivolumab als monotherapie, had een ernst van graad 1 of 2. Eenentwintig patiënten (33%) hadden een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4. De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 20% van de pediatrische patiënten) bij behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab waren vermoeidheid (33,3%) en maculopapuleuze uitslag (21,2%). De meerderheid van de bijwerkingen gemeld voor nivolumab in combinatie met ipilimumab had een ernst van graad 1 of 2. Tien patiënten (30%) hadden een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4. Er zijn geen nieuwe veiligheidsignalen waargenomen in klinisch onderzoek CA209908 bij 151 pediatrische patiënten met hooggradige primaire maligniteiten aan het centrale zenuwstelsel (CNS) (zie rubriek 5.1), vergeleken met de beschikbare data uit studies bij volwassenen bij verschillende indicaties. *Ouderen* Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (< 65 jaar). Gegevens over de SCCHN-, en adjuvante melanoom- en adjuvante OC- of GEJC-patiënten van 75 jaar of ouder zijn beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1). Gegevens over patiënten met dMMR of MSH-HCRC van 75 jaar en ouder zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Gegevens over cHL patiënten van 65 jaar en ouder zijn beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1). Bij patiënten met MMP was er een hoger percentage ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzetting wegens bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar of ouder (respectievelijk 68% en 35%) in vergelijking met alle patiënten die nivolumab in combinatie met ipilimumab kregen (respectievelijk 54% en 28%). Voor patiënten die behandeld zijn met nivolumab in combinatie met cabozantinib, zijn de gegevens over RCC-patiënten van 75 jaar en ouder te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1). *Lever- of nierfunctiestoornissen* In het onderzoek bij NSCLC, subtype niet-pleveiscelcarcinoom (CA209057), was het veiligheidsprofiel bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen bij baseline vergelijkbaar met dat in de totale populatie. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de kleine sample size binnen de subgroepen. *Melding van vermoedelijke bijwerkingen*. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V. 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN](#) Bristol-Myers Squibb Pharma EEEG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ierland **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004 **9. DATUM VAN ERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015 Datum van laatste verlenging: 23 april 2020 **10. VOORWAARDEN VAN LEVERING** Geneesmiddel onderworpen aan beperkt medisch voorschrift **11. DATUM VAN HERZIJNING VAN DE TEKST** 10 juni 2024. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.