

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Folleto de Información al Profesional

OPDIVO (NIVOLUMAB)
Solución Inyectable para Perfusión Intravenosa
40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

OPDIVO (nivolumab) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG4 kappa. Código ATC: L01XC17.

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma irreseccable o metastásico

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF [véase Estudios Clínicos (14.1)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

1.2 Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino [véase Estudios Clínicos (14.2)].

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de Perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

2.2 Modificaciones de la dosis recomendada

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Suspender OPDIVO en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis de Grado 2 [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Colitis de Grado 2 o 3 [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Nivel de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal (ULN) o nivel de bilirrubina total mayor a 1,5 y hasta 3 veces el ULN [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Valor de creatinina mayor a 1,5 y hasta 6 veces el ULN, o mayor a 1,5 veces el nivel basal [véase Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Cualquier otra reacción adversa severa o de Grado 3 relacionada con el tratamiento [véase Advertencias y Precauciones (5.6)]

Reiniciar tratamiento con OPDIVO en los pacientes cuyas reacciones adversas se hayan recuperado hasta Grado 0 a 1.

Discontinuar OPDIVO en forma permanente en cualquiera de los siguientes casos:

- Cualquier reacción adversa que ponga en riesgo la vida o de Grado 4
- Neumonitis de Grado 3 o 4 [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Colitis de Grado 4 [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Nivel de AST o ALT mayor a 5 veces el ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces el ULN [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Valor de creatinina mayor a 6 veces el ULN [véase Advertencias y Precauciones (5.4)]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

- Cualquier reacción adversa severa o de Grado 3 relacionada con el tratamiento que muestre recurrencia
- Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas
- Reacciones adversas persistentes de Grado 2 o 3 relacionadas con el tratamiento que no se recuperen hasta Grado 1 o se resuelvan dentro de las 12 semanas luego de la última dosis de OPDIVO.

2.3 Preparación y administración

Inspeccionar visualmente la solución del producto farmacológico en busca de partículas y decoloración antes de su administración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar el vial si la solución se presenta turbia, decolorada, o contiene material extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar el vial.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para Perfusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una Perfusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

Almacenamiento de la Perfusión

El producto no contiene conservantes.

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

Administración

Administrar la Perfusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros a 1,2 micrómetros).

No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Enjuagar la vía intravenosa al final de la .Perfusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL) en vial para uso único.

4 CONTRAINDICACIONES

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Se produjeron casos severos de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial, incluidos casos fatales, con el tratamiento con OPDIVO. En la experiencia en ensayos clínicos recogida de 691 pacientes con tumores sólidos, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune con resultado fatal en el 0,7% (5/691) de los pacientes que recibieron OPDIVO. No se produjeron casos de neumonitis fatal en el Ensayo 1 o el Ensayo 3; los cinco casos fatales se produjeron en un estudio de hallazgo de dosis, con dosis de OPDIVO de 1 mg/kg (dos pacientes), 3 mg/kg (dos pacientes) y 10 mg/kg (un paciente).

En el Ensayo 1, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 3,4% (9/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en ninguno de los 102 pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune, definida como la necesidad de usar corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara, en el 2,2% (6/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: uno con neumonitis de Grado 3 y cinco con neumonitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio para los seis casos fue de 2,2 meses (rango: 25 días a 3,5 meses). En dos pacientes, la neumonitis fue diagnosticada después de la discontinuación de OPDIVO por otras razones, y la neumonitis de Grado 2 condujo a la interrupción o a la discontinuación permanente de OPDIVO en los cuatro pacientes restantes. Los seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día); la neumonitis mediada por la respuesta inmune mejoró a Grado 0 o 1 con el uso de corticosteroides en los seis pacientes. Hubo dos pacientes con neumonitis de Grado 2 que se resolvió por completo (definido como la completa resolución de los síntomas con la finalización de los corticosteroides), y se reinició OPDIVO sin recurrencia de la neumonitis.

En el Ensayo 3, se produjo neumonitis en el 6% (7/117) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluidos cinco casos de Grado 3 y dos casos de Grado 2, todos mediados por la respuesta inmune. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 1,4 a 13,5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

meses). Los siete pacientes discontinuaron OPDIVO por neumonitis u otro evento, y los siete pacientes experimentaron la completa resolución de la neumonitis luego de recibir corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalente de prednisona por día).

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis de Grado 2 o superior, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2) [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

5.2 Colitis mediada por la respuesta inmune

En el Ensayo 1, se produjo diarrea o colitis en el 21% (57/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 18% (18/102) de los pacientes que recibieron quimioterapia. La colitis mediada por la respuesta inmune, definida como la necesidad de usar corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara, se produjo en el 2,2% (6/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: cinco pacientes con colitis de Grado 3 y un paciente con colitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune desde el inicio del tratamiento con OPDIVO fue de 2,5 meses (rango: 1 a 6 meses). En tres pacientes, la colitis fue diagnosticada luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones, y la colitis de Grado 2 o 3 condujo a la interrupción o la discontinuación permanente de OPDIVO en los tres pacientes restantes. Cinco de estos seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 1,4 meses (rango: 3 días a 2,4 meses) antes de que éstos fueran disminuidos gradualmente. El sexto paciente continuó con una dosis baja de corticosteroides iniciados por otra reacción adversa mediada por la respuesta inmune. La colitis mediada por la respuesta inmune mejoró hasta Grado 0 con los corticosteroides en cinco pacientes, incluido un paciente con colitis de Grado 3 vuelto a tratar luego de la resolución completa (definida como una mejoría hasta el Grado 0 con la finalización de los corticosteroides), sin eventos adicionales de colitis. La colitis de Grado 2 se encontraba en curso en un paciente.

En el Ensayo 3, se produjo diarrea en el 21% (24/117) de los pacientes. Se registró colitis mediada por la respuesta inmune (Grado 3) en el 0,9% (1/117) de los pacientes. El tiempo hasta el inicio en este paciente fue de 6,7 meses. El paciente recibió corticosteroides en altas dosis y fue discontinuado en forma permanente del tratamiento con OPDIVO. Se alcanzó la resolución completa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Monitorear a los pacientes por colitis mediada por la respuesta inmune. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguida por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencial riesgo de muerte (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguida por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO en caso de colitis mediada por la respuesta inmune de Grado 2 o 3. Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis de Grado 4 o en caso de colitis recurrente tras haber reiniciado OPDIVO [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

5.3 Hepatitis mediada por la respuesta inmune

En el Ensayo 1, hubo un aumento de la incidencia de anormalidades en las pruebas de la función hepática en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con quimioterapia, con aumentos de AST (28% vs. 12%), fosfatasa alcalina (22% vs. 13%), ALT (16% vs. 5%) y bilirrubina total (9% vs. 0%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida como la necesidad de usar corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara, en el 1,1% (3/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con hepatitis de Grado 3 y un paciente con hepatitis de Grado 2. El tiempo hasta el inicio fue de 97, 113 y 86 días tras comenzar el tratamiento con OPDIVO. En un paciente, la hepatitis se diagnosticó luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones. En dos pacientes, OPDIVO fue suspendido. Los tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona). Las pruebas hepáticas mejoraron a Grado 1 dentro de los 4 a 15 días de iniciados los corticosteroides. La hepatitis mediada por la respuesta inmune se resolvió y no recurrió con la continuación de los corticosteroides en dos pacientes; el tercer paciente murió por progresión de la enfermedad con hepatitis persistente. Los dos pacientes con hepatitis de Grado 3 que se resolvió reiniciaron OPDIVO y, en un paciente, la hepatitis mediada por la respuesta inmune de Grado 3 recurrió, lo cual ocasionó la discontinuación permanente de OPDIVO.

En el Ensayo 3, las incidencias de aumentos en los valores de los análisis hepáticos fueron AST (16%), fosfatasa alcalina (14%), ALT (12%) y bilirrubina total (2,7%). No se produjeron casos de hepatitis mediada por la respuesta inmune en este ensayo.

Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas de Grado 2 o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

superior, con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4) [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2) y Reacciones Adversas (6.1)*].

5.4 Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

En el Ensayo 1, se observó una mayor incidencia de elevación de creatinina en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con quimioterapia (13% vs. 9%). Se produjeron casos de nefritis o disfunción renal mediados por la respuesta inmune de Grado 2 o 3 (definidos como un aumento de creatinina \geq Grado 2, requerimiento de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara) en el 0,7% (2/268) de los pacientes a los 3,5 y 6 meses después de iniciar OPDIVO, respectivamente. OPDIVO fue discontinuado en forma permanente en ambos pacientes; ambos recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona). La nefritis mediada por la respuesta inmune se resolvió y no recurrió con la continuación de los corticosteroides en un paciente. La disfunción renal se encontraba en curso en un paciente.

En el Ensayo 3, la incidencia de elevación de creatinina fue del 22%. Se produjo disfunción renal mediada por la respuesta inmune (Grado 2) en el 0,9% (1/117) de los pacientes. El tiempo hasta el inicio en este paciente fue de 0,8 meses. El paciente recibió corticosteroides en altas dosis. Se suspendió temporalmente OPDIVO, y el paciente discontinuó el tratamiento debido a progresión de la enfermedad antes de recibir OPDIVO adicional. La disfunción renal mediada por la respuesta inmune seguía en curso.

Monitorear a los pacientes por elevación de la creatinina en suero antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de elevación de creatinina en suero potencialmente mortal (Grado 4) y discontinuar OPDIVO en forma permanente. Para casos severos (Grado 3) o moderados (Grado 2) de elevación de creatinina en suero, suspender OPDIVO y administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona y discontinuar OPDIVO en forma permanente [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2) y Reacciones Adversas (6.1)*].

5.5 Hipotiroidismo e hipertiroidismo mediados por la respuesta inmune

En el Ensayo 1, donde los pacientes fueron evaluados en condición basal y durante el ensayo en cuanto a la función tiroidea, se produjeron casos de hipotiroidismo de Grado 1 o 2 en el 8%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

(21/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en ninguno de los 102 pacientes que recibieron quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 24 días a 11,7 meses). Diecisiete de los 21 pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Quince de los 17 pacientes recibieron dosis subsiguientes de OPDIVO mientras seguían recibiendo levotiroxina.

Se produjo hipertiroidismo de Grado 1 o 2 en el 3% (8/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 1% (1/102) de los pacientes que recibieron quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el inicio en los pacientes tratados con OPDIVO fue de 1,6 meses (rango: 0 a 3,3 meses). Cuatro de los cinco pacientes con hipertiroidismo de Grado 1 y dos de los tres pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 tuvieron resolución documentada del hipertiroidismo; los tres pacientes recibieron medicamentos para el manejo de su hipertiroidismo de Grado 2.

En el Ensayo 3, los pacientes fueron evaluados en cuanto a la función tiroidea en condición basal, el primer día del tratamiento y cada 6 semanas. Se produjo hipotiroidismo en el 4,3% (5/117) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio para estos cinco casos fue de 4,1 meses (rango: 1,4 a 4,6 meses). Los cinco pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se registró resolución completa del hipotiroidismo en un paciente, lo cual permitió la discontinuación de la levotiroxina. No se interrumpió OPDIVO en estos cinco pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 1,7% (2/117) de los pacientes. Un paciente experimentó hipertiroidismo de Grado 2 5,2 meses después de la primera dosis de OPDIVO, que requirió tratamiento con corticosteroides en altas dosis y metimazol. Los análisis de laboratorio de la función tiroidea volvieron a la normalidad 4,7 meses después.

Monitorear la función tiroidea antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes recomendados de la dosis de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

5.6 Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Se pueden producir otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmune se produjeron en menos del 2% de los pacientes tratados con OPDIVO en los Ensayos 1 y 3 (n=385): insuficiencia adrenal, uveítis, pancreatitis, paresia facial y del nervio abducens, desmielinización, neuropatía autoinmune, disfunción motriz, y vasculitis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Entre los ensayos clínicos de OPDIVO administrado en dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg, se identificaron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas adicionales: hipofisitis, cetoacidosis diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré y síndrome miasténico.

Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

5.7 Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Colitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Hipotiroidismo e hipertiroidismo mediados por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y a continuación reflejan la exposición a OPDIVO en el Ensayo 1, un estudio randomizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, y en el Ensayo 3, un estudio de rama única en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso metastásico.

Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas en un total de 691 pacientes enrolados en los Ensayos 1, 3 o en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=306) en donde se administró OPDIVO en dosis de 0,1 a 10 mg/kg cada 2 semanas [véase *Advertencias y Precauciones* (5.1, 5.6)].

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 1, un estudio randomizado, abierto, en el cual 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102), ya sea dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas [véase *Estudios Clínicos* (14.1)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses), con una mediana de ocho dosis (rango: 1 a 31) en pacientes tratados con OPDIVO y fue de 2 meses (rango: 1 día a 9,6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este ensayo en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

En el Ensayo 1, los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Las características de la población del estudio en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma mucosal, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de LDH en condición basal (51% vs. 38%).

OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora del fármaco debido a una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a menos del 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes) fue erupción.

Tabla 1: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Ensayo 1)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0,4	7	0
Prurito	19	0	3,9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Tabla 1: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Ensayo 1)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2,0	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Edema periférico	10	0	5	0

a Erupción es un término compuesto que incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

b Infección del tracto respiratorio superior es un término compuesto que incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 1 fueron las siguientes:

Trastornos cardíacos: arriia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la Perfusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica y sensorial

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitíligo, soriasis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Ensayo 1)

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal ^a			
	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de AST	28	2,4	12	1,0
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2,4	13	1,1
Hiponatremia	25	5	18	1,1
Aumento de ALT	16	1,6	5	0
Hiperpotasemia	15	2,0	6	0

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 3, un estudio multicéntrico, multinacional, de rama única, realizado en 117 pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión tanto en una terapia previa basada en platino como en al menos una terapia sistémica adicional [véase *Estudios Clínicos (14.2)*]. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. La mediana de la duración de la terapia fue de 2,3 meses (rango: 1 día a 16,1+ meses). Los pacientes recibieron una mediana de 6 dosis (rango: 1 a 34).

El Ensayo 3 excluyó pacientes con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. La mediana de la edad de los pacientes fue de 65 años (rango: 37 a 87), con un 50% de ≥ 65 años de edad y un 14% de ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (73%) y raza blanca (85%). Todos los pacientes habían recibido dos tratamientos sistémicos previos o más. Las características de la enfermedad en condición basal de la población fueron Estadio IIIb recurrente (6%), Estadio IV (94%) y metástasis cerebral (1,7%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (22%) o 1 (78%).

OPDIVO fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 27% de los pacientes. El 29% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora del fármaco por una reacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron disnea, neumonía, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, hipercalcemia, derrame pleural, hemoptisis y dolor.

La Tabla 3 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Tabla 3: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes para todos los grados de NCI CTCAE* o en $\geq 5\%$ para los Grados 3-4 (Ensayo 3)

Reacción adversa	OPDIVO (n=117)	
	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga	50	7
Astenia	19	1,7
Edema ^a	17	1,7
Pirexia	17	0
Dolor de pecho ^b	13	0
Dolor	10	2,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	38	9
Tos	32	1,7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^c	36	6
Artralgia ^d	13	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	35	2,6
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	29	1,7
Constipación	24	0
Vómitos	19	0,9

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Tabla 3: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes para todos los grados de NCI CTCAE* o en $\geq 5\%$ para los Grados 3-4 (Ensayo 3)

Reacción adversa	OPDIVO (n=117)	
	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes	
Diarrea	18	2,6
Dolor abdominal ^e	16	1,7
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción ^f	16	0,9
Prurito	11	0,9
Investigaciones		
Descenso de peso	13	0,9
Infecciones e infestaciones		
Neumonía ^g	10	5

* Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

a Incluye edema facial, edema periférico, inflamación local, edema localizado, linfedema.

b Incluye malestar de pecho y dolor de pecho no cardíaco.

c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

d Incluye artritis y osteoartritis.

e Incluye dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, dolor gastrointestinal.

f Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, eritema, dermatitis, dermatitis exfoliativa y dermatitis acneiforme.

g Incluye infección pulmonar y neumonía por aspiración.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes del Ensayo 3 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: estomatitis

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Infecciones e infestaciones: bronquitis, infección del tracto respiratorio superior

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Tabla 4: Empeoramiento de anomalías de laboratorio desde la condición basal que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes para todos los grados NCI CTCAE o en $\geq 2\%$ para los Grados 3-4 (Ensayo 3)

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de valores de laboratorio desde la condición basal ^a	
	Todos los grados	Grados 3-4
Química		
Hiponatremia	38	10
Aumento de creatinina	22	0
Hipercalcemia	20	2,6
Hipopotasemia	20	2,6
Hipomagnesemia	20	0
Hipocalcemia	18	1,8
Hiperpotasemia	18	4,4
Aumento de AST	16	0,9
Aumento de fosfatasa alcalina	14	0
Aumento de ALT	12	0
Hematología		
Linfopenia	47	16
Anemia	28	2,6
Trombocitopenia	14	0

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron mediciones de laboratorio disponibles en condición basal y al menos una durante el estudio (rango de 111 a 114 pacientes).

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

De 281 pacientes que fueron tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-producto, 24 pacientes (8,5%) dieron positivo para anticuerpos anti-producto emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). Se detectaron anticuerpos neutralizantes en dos pacientes (0,7%). No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni en el perfil de toxicidad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-producto sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional y de respuesta a la exposición.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con OPDIVO.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Síntesis del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*] y los datos de estudios realizados en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Farmacología Clínica (12.1)*]. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunología o patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

8.2 Mujeres en período de lactancia

Síntesis del riesgo

Se desconoce si OPDIVO está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de OPDIVO, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con OPDIVO.

8.3 Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con OPDIVO no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente respecto de los pacientes más jóvenes. De los 272 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 1,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

el 35% tenía 65 años de edad o más, y el 15% tenía 75 años o más. De los 117 pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 3, el 50% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 14% tenían 75 años de edad o más.

8.6 Insuficiencia renal

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. OPDIVO no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

No se cuenta con información sobre la sobredosis de OPDIVO.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11 DESCRIPCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa.

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas). OPDIVO inyectable para Perfusión intravenosa se presenta en viales para uso único. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (30 mg), ácido pentético (0,008 mg), polisorbato 80 (0,2 mg), cloruro de sodio (2,92 mg), citrato de sodio dihidrato (5,88 mg) y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la sobrerregulación de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de células T de los tumores. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune anti-tumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0,1 a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO cada 2 o 3 semanas. Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional (PK) usando datos de 909 pacientes, el clearance (CL) por media geométrica (% de coeficiente de variación [CV%]) es de 9,5 mL/h (49,7%), el volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (V_{ss}) es de 8,0 L (30,4%), y la vida media de eliminación por media geométrica ($t_{1/2}$) es de 26,7 días (101%). Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando el fármaco se administró a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 3 veces. La exposición a nivolumab aumentó de manera proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,1 a 10 mg/kg administrados cada 2 semanas.

Poblaciones específicas: Sobre la base de un análisis de PK poblacional usando datos de 909 pacientes, el clearance de nivolumab aumentó con el mayor peso corporal, lo cual respalda una dosis basada en el peso. El análisis de PK poblacional sugirió que los siguientes factores no tenían un efecto clínicamente importante sobre el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), género, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor, tamaño del tumor, deterioro renal y deterioro hepático leve.

Deterioro renal: El efecto del deterioro renal sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por un análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73 m²; n=313), moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m²; n=140) o severo (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m²; n=3). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

nivolumab entre pacientes con deterioro renal y pacientes con función renal normal [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6)].

Deterioro hepático: El efecto del deterioro hepático sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al límite superior del rango normal [ULN] y AST mayor al ULN o TB menor a 1 a 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST; n=92). No se hallaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioro hepático leve y pacientes con función hepática normal. Nivolumab no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado (TB mayor a 1,5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST) o severo (TB mayor a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST) [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab. En estudios de toxicología con dosis repetidas de 1 mes y 3 meses realizados en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos; sin embargo, la mayoría de los animales de estos estudios no había alcanzado la madurez sexual.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la severidad de algunas infecciones e intensificó las respuestas inflamatorias. Los ratones PD-1 knockout infectados con *M. tuberculosis* exhiben una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones PD-1 knockout también han demostrado una menor sobrevida luego de la infección con el virus de coriomeningitis linfocítica.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Melanoma irresecable o metastásico

El Ensayo 1 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir OPDIVO administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea el agente único dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

semanas más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en más.

La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron OPDIVO en el Ensayo 1 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) y la duración de la respuesta.

Entre los 120 pacientes tratados con OPDIVO, la mediana de la edad fue de 58 años (rango: 25 a 88), el 65% de los pacientes eran de sexo masculino, el 98% eran de raza blanca, y el estado funcional (PS) ECOG era 0 (58%) o 1 (42%). Las características de la enfermedad eran enfermedad M1c (76%), positividad para mutación BRAF V600 (22%), nivel elevado de LDH (56%), antecedentes de metástasis cerebral (18%), y dos o más terapias sistémicas previas para la enfermedad metastásica (68%).

La ORR fue del 32% (intervalo de confianza del 95%: 23, 41), consistente en 4 respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con OPDIVO. De 38 pacientes con respuesta, 33 pacientes (87%) tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2,6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

Hubo respuestas objetivas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

14.2 Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso

Ensayo randomizado en NSCLC escamoso metastásico

El Ensayo 2 fue un estudio randomizado (1:1), abierto, que enroló a 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO (n=135) administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o docetaxel (n=137) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m² cada 3 semanas. Este estudio incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medición del resultado de eficacia principal fue la sobrevida global (SG).

En el Ensayo 2, la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥65 años de edad y un 11% de ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (24%) o 1 (76%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final) (Tabla 5 y Figura 1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Tabla 5: Sobrevida global en el Ensayo 2 (análisis por intención de tratar)

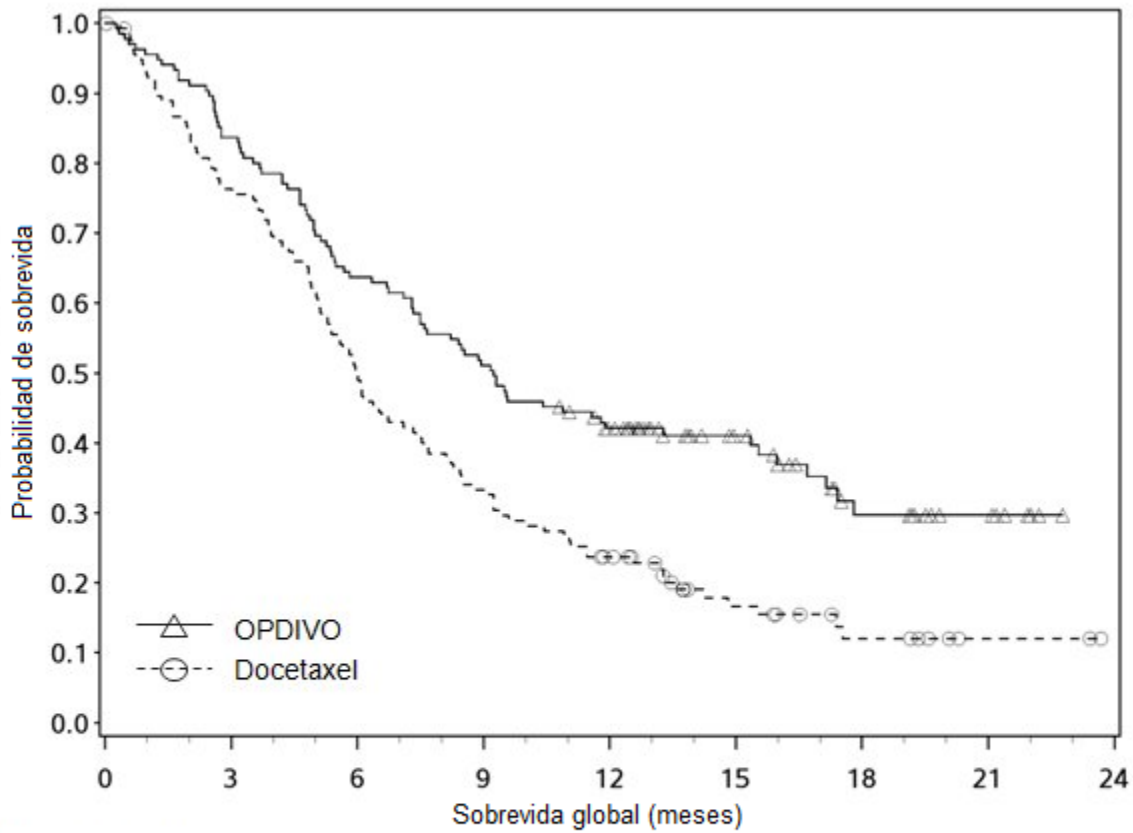
	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Análisis preliminar pre-especificado		
Eventos (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana de la sobrevida en meses (IC 95%)	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Valor p ^a	0,00025	
Relación de riesgo (IC 95%) ^b	0,59 (0,44, 0,79)	

a El valor P se deriva de una prueba de rango logaríco estratificada por región y uso previo de paclitaxel; el correspondiente nivel de significación de límites de eficacia de O'Brien-Fleming es de 0,0315.

b Derivado de un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

Figura 1: Sobrevida global - Ensayo 2



Número en riesgo

OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Ensayo de rama única en NSCLC escamoso metastásico

El Ensayo 3 fue un estudio multicéntrico, multinacional, de rama única, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico. Todos los pacientes habían sufrido progresión tras recibir una terapia basada en platino y al menos un régimen de tratamiento sistémico adicional. Este estudio incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 8 semanas después del inicio del tratamiento y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante.

La medición del resultado de eficacia principal fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR), según la determinación del comité de revisión independiente (IRC) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Las mediciones de resultados adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DoR).

Un total de 117 pacientes recibieron tratamiento con OPDIVO. La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 37 a 87), con un 50% de los pacientes de ≥ 65 años de edad y un 14% de los pacientes de ≥ 75 años de edad. La mayoría era de sexo masculino (73%) y raza blanca (85%). Todos los pacientes habían recibido dos tratamientos sistémicos previos o más: el 35% recibió dos, el 44% recibió tres y el 21% recibió cuatro o más. Las características basales de la enfermedad de la población fueron Estadio IIIb recurrente (6%), Estadio IV (94%) y metástasis cerebral (1,7%). El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (22%) o 1 (78%).

Sobre la base de la revisión del IRC y con un seguimiento mínimo de al menos 10 meses en todos los pacientes, la ORR confirmada fue del 15% (17/117) (IC 95%: 9, 22), y en todos los casos se trató de respuestas parciales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta fue de 3,3 meses (rango: 1,7 a 8,8 meses) después del inicio del tratamiento con OPDIVO. Trece de los 17 pacientes (76%) con respuesta confirmada tuvieron respuestas continuas con una duración que varió entre 1,9+ y 11,5+ meses; 10 de estos 17 pacientes (59%) tuvieron respuestas duraderas de 6 meses o más.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO (nivolumab) se presenta de la siguiente forma:

Contenidos del envase
40 mg/4 mL en vial de uso único
100 mg/10 mL en vial de uso único

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la interrupción o discontinuación de OPDIVO, las cuales incluyen:

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Hipotiroidismo e hipertiroidismo: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Aconsejar a los pacientes sobre la importancia de asistir a las citas programadas para análisis de sangre u otras pruebas de laboratorio [véase *Advertencias y Precauciones (5.3, 5.4, 5.5, 5.6)*].

Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [véase *Advertencias y Precauciones (5.7), Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Advertir a las mujeres que no deben amamantar mientras toman OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ____.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° ____-__

Fecha de la última revisión: __-__-____

REF.: RF670757/15

REG. ISP N° B-2561/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPDIVO RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 100 mg/10 mL**

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

NEW PRINTCODE

Marzo 2015