

OPDIVO®  
(nivolumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.  
Solução injetável  
10 mg/mL

Bula para o Profissional de Saúde

 Bristol Myers Squibb™



## APRESENTAÇÃO

OPDIVO (nivolumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.

## USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 10 mg de nivolumabe e os seguintes excipientes: Citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (ácido dietilenotriaminopentacético), polissorbato 80, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injeção.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

- **Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).<sup>1</sup>

- **Tratamento Adjuvante de Melanoma**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.<sup>1</sup>

- **Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de

platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber OPDIVO.<sup>2</sup>

- **Carcinoma de Células Renais Avançado**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (CCR) avançado após terapia antiangiogênica prévia.<sup>3</sup>

OPDIVO (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).<sup>3</sup>

- **Linfoma de Hodgkin Clássico**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.<sup>4</sup>

- **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.<sup>5</sup>

- **Carcinoma Urotelial**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.<sup>6</sup>

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago**

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina.<sup>7</sup>

- **Carcinoma Hepatocelular**

OPDIVO, em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe.<sup>8</sup>

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

OPDIVO (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irressecável.<sup>9</sup>

- Câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico**

OPDIVO (nivolumabe), em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (CG), câncer da junção gastroesofágica (CJEG) e adenocarcinoma esofágico (ACE), avançado ou metastático.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> CID C43 - Melanoma maligno da pele

<sup>2</sup> CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

<sup>3</sup> CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

<sup>4</sup> CID C81 - Linfoma de Hodgkin

<sup>5</sup> CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço

<sup>6</sup> CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga

<sup>7</sup> CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago

<sup>8</sup> CID C22 - Carcinoma Hepatocelular

<sup>9</sup> CID C45 - Mesotelioma pleural maligno

<sup>10</sup> CID C16 – Neoplasia maligna do estômago

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados na Tabela 1.

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas podem ser encontrados diretamente no bulário eletrônico da ANVISA, ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines-opdivoresultadosdeeficacia.html>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: [informacoes-medicas.brz@bms.com](mailto:informacoes-medicas.brz@bms.com) ou pelo telefone: 0800-727-6160.

**Tabela 1: Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica**

Indicação	Código do Estudo	Nome do Estudo	Desfechos e Resultados Resumidos
Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), primeira linha	CA209-066	Estudo Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego de BMS-936558 (nivolumabe) Versus Dacarbazina em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01721772)	Desfecho primário: Sobrevida Global (SG); Resultado: Razão de Risco (RR)=0,42 (Intervalo de Confiança (IC) de 99,79%). Mediana: não alcançada versus 10,8 meses (IC de 95%).  Principais desfechos secundários: Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de Resposta Objetiva (TRO).

Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), segunda linha	CA209-037	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de BMS-936558 (nivolumabe) Versus Escolha do Investigador em Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático) em Pacientes que Progrediram Após Terapia com Anti-CTLA-4 (NCT01721746)	Desfechos co-primários: TRO e SG. Resultado TRO: 31,7% versus 10,6% (IC de 95%).  Principais desfechos secundários: Duração da Resposta (DdR) e Tempo até a Resposta.
Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), primeira linha	CA209-067	Estudo Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Monoterapia ou Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01844505)	Desfechos co-primários: SLP e SG. Resultado SLP: RR=0,42 (IC de 95%). Mediana: 11,50 meses versus 2,89 meses. Resultado SG: RR=0,55 (IC de 98%). Mediana: não alcançada versus 19,98 meses.  Principais desfechos secundários: TRO e DdR.
	CA209-069	Estudo Fase 2, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01927419)	Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%).  Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado. Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses.  Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.
Melanoma Ressecado (monoterapia), terapia adjuvante	CA209-238	Estudo Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego de Imunoterapia Adjuvante com Nivolumabe Versus Ipilimumabe Após Ressecção Completa de Melanoma Estadios IIIb/c ou IV Com Alto Risco de Recorrência (NCT02388906)	Desfecho primário: Sobrevida Livre de Recorrência (SLR). Resultado: RR=0,65 (IC de 97,56%).

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não escamoso (monoterapia), segunda linha	CA209-057	Estudo Fase 3, Aberto de BMS-936558 (Nivolumabe) Versus Docetaxel em Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas Não Escamoso Metastático Previamente Tratado  (NCT01673867)	Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,73 (IC de 95,92%). Mediana: 12,19 meses versus 9,36 meses (IC de 95%).  Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 19,2% versus 12,4% (IC de 95%).
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso (monoterapia), segunda linha	CA209-017	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de BMS-936558 (Nivolumabe) Versus Docetaxel em Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas Escamoso Metastático Previamente Tratado  (NCT01642004)	Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,59 (IC de 96,85%). Mediana: 9,2 meses versus 6,0 meses (IC de 95%).  Principais desfechos secundários: SLP e TRO. Resultado TRO: 20,0% versus 8,8% (IC de 95%).
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso (monoterapia), terceira linha e linhas subsequentes	CA209-063	Estudo Fase 2, Braço Único de Nivolumabe em Pacientes com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas Escamoso Avançado ou Metastático Que Receberam Dois ou Mais Regimes de Tratamento Prévios  (NCT01721759)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 14,5%.  Principais desfechos secundários: DdR e Tempo para a Resposta.  Desfechos exploratórios: SLP e SG. Resultado SLP: 1,87 meses (IC de 95%). Resultado SG: 8,21 meses (IC de 95%).
Carcinoma de Células Renais Avançado (monoterapia), segunda linha	CA209-025	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de Nivolumabe Versus Everolimo em Pacientes com Carcinoma de Células Renais Claras Avançado ou Metastático Previamente Tratados com Terapia Antiangiogênica  (NCT01668784)	Desfecho primário: SG. Resultado: Mediana: 25,0 meses versus 19,6 meses, RR=0,73 (p=0,0018).  Principais desfechos secundários: TRO, SLP. Resultado TRO: 25,1% versus 5,4% (p<0,0001). Resultado SLP: 4,6 meses versus 4,4 meses (p=0,1135).
Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático de risco alto ou intermediário (combinação), primeira linha	CA209-214	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Sunitinibe Monoterapia em Pacientes com Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático Previamente Não-tratados  (NCT02231749)	Desfechos co-primários: SG, TRO e SLP. Resultado SG: Mediana: não alcançada versus 25,9, RR=0,63 (p<0,0001). Resultado TRO: 41,6% versus 26,5% (p<0,0001). Resultado SLP: 11,6 meses versus 8,4 meses, RR=0,82 (p=0,03, não significativa pelo limiar pré-estabelecido).

Linfoma de Hodgkin Clássico (monoterapia), terceira linha	CA209-205	Estudo Fase 2, Não-Comparativo, de Múltiplos-Coortes, Braço Único, Aberto de Nivolumabe (BMS-936558) em Pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico (NCT02181738)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 68% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: Duração de Resposta Objetiva (DRO), taxa e duração de Remissão Completa (RC) e Remissão Parcial (RP). Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.
	CA209-039	Estudo Fase 1/2 de Múltiplos-Coortes de Nivolumabe Monoterapia e Regimes de Combinação com Nivolumabe em Malignidades Hematológicas Recidivadas/ Refratárias (NCT01592370)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 60% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: DRO, taxa e duração de RC e RP. Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.
Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço Recorrente ou Metastático (monoterapia), segunda linha	CA209-141	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de Nivolumabe Versus Escolha do Investigador em Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço Recorrente ou Metastático Refratário à Platina (NCT02105636)	Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,71 (IC de 95%). Mediana: 7,72 meses versus 5,06 meses. Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 13,3% versus 5,8% (IC de 95%).
Carcinoma Urotelial Localmente Avançado Irressecável ou Metastático (monoterapia), segunda linha	CA209-275	Estudo Fase 2, Braço Único de Nivolumabe (BMS-936558) em Pacientes com Carcinoma Urotelial Irressecável ou Metastático que Progrediram ou Recorreram Após Tratamento a Base de Platina (NCT02387996)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 19,6% (IC de 95%: 15,0; 24,9). Principais desfechos secundários: SG e SLP. Resultado SG: Mediana: 8,7 meses (IC de 95%: 50,7; 62,7).
	CA209-032	Estudo Fase 1/2, Aberto de Nivolumabe Monoterapia ou Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe em Pacientes com Tumor Urotelial Metastático (NCT01928394)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 24,4% (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 9,7 meses (IC de 95%).
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (monoterapia), segunda linha	CA209-473	Estudo fase 3, multicêntrico, randomizado (1:1), com braço comparador, aberto, em pacientes com Carcinoma Esofágico Espinocelular irressecável	Desfecho primário: SG. Resultado SG: 10,9% (IC de 95%).

		avançado, recorrente ou metastático, refratário ou intolerante a pelo menos uma terapia prévia a base de platina e fluoropirimidina  (NCT02569242)	Principais desfechos secundários: SLP, TRO e DRO.
Carcinoma Hepatocelular (combinação), segunda linha	CA209-040 - (Coorte 4)	Estudo de Fase 1/2, de Escalonamento da dose, Aberto, Não comparativo de Nivolumabe ou Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe em Indivíduos com Carcinoma Hepatocelular Avançado com ou sem Hepatite Viral Crônica  (NCT01658878)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 32,0% (IC de 95%: 19,5, 46,7). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 22,8 meses (IC de 95%: 9,43, NA).
Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (combinação), primeira linha	CA209-743	Estudo de Fase III, Randomizado, Aberto, de Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe <i>versus</i> Pemetrexede com Cisplatina ou Carboplatina como Terapia de Primeira Linha em Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável  (NCT02899299)	Desfecho primário: SG. Resultado: Razão de Risco = 0,74 (0,60; 0,91) (IC de 96,6%); SG mediana = 18,1 vs. 14,1 (IC de 95%).
Câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico	CA209-649	Estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3 de nivolumabe mais ipilimumabe ou nivolumabe em combinação com oxaliplatina mais fluoropirimidina versus oxaliplatina mais fluoropirimidina em indivíduos com câncer gástrico ou câncer da junção gastroesofágica, avançado ou metastático, previamente não tratado  (NCT02872116)	Desfecho primário (nivolumabe + quimioterapia vs quimioterapia): SG (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: Mediana: 14,39 meses (IC de 95% IC) SLP (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: 7,69 meses (IC de 95%) Principais desfechos secundários: SG (todos os sujeitos randomizados). Resultado: Mediana: 13,83 meses (IC de 95%) SG (PD-L1 CPS $\geq$ 1). Resultado: Mediana: 13,96 meses (IC de 95%)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

OPDIVO é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. O receptor de PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstra estar envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. A ligação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de抗ígenos e são expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. OPDIVO potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na redução do tamanho do tumor.

A combinação de OPDIVO (anti-PD-1) e ipilimumabe (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhoria da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

### **Imunogenicidade**

Assim como todas proteínas terapêuticas, há uma possibilidade de uma resposta imunológica ao nivolumabe. Dos 2232 pacientes que foram tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas e avaliáveis para a presença de anticorpos contra o medicamento, 287 pacientes (12,9%) foram testados positivos para anticorpos contra o medicamento emergentes do tratamento através de um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Dezesseis pacientes (0,7%) apresentaram anticorpos neutralizantes.

Dos pacientes que foram tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumabe, a incidência de anticorpos anti-nivolumabe foi de 26,0% para o tratamento com nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas, 25,7% com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas e 37,8% com nivolumabe 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas. A incidência de anticorpos neutralizantes contra nivolumabe foi de 0,5% com nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas, 0,7% com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas e 4,6% com nivolumabe 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas. Dos pacientes que foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumabe, a incidência de anticorpos anti-ipilimumabe variou de 6,3% a 13,7% e de anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe variou de 0 a 0,4%.

Apesar da depuração de nivolumabe ter aumentado em 20% quando anticorpos anti-nivolumabe estavam presentes, não houve evidência de perda de eficácia ou de perfil de toxicidade alterado na presença de anticorpos de nivolumabe com base na análise de farmacocinética e de resposta à exposição para a administração como monoterapia e como combinação.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética (PK) de nivolumabe é linear na faixa de dose de 0,1 a 10 mg/kg. A média geométrica do coeficiente de variação [CV%] de depuração (CL) é 7,9 mL/h (46%), a média geométrica do volume de distribuição no estado estacionário (V<sub>ss</sub>) é 6,6 L (24,4%) e a meia vida terminal de nivolumabe são 25,2 dias (55,4%), com base em uma análise de farmacocinética populacional.

A concentração geométrica média no estado estacionário, a concentração máxima no estado estacionário e a concentração média do tempo em estado estacionário após 3 mg/kg a cada 2 semanas de nivolumabe foram 57, 116 e 75,3 µg/mL, respectivamente.

A depuração de nivolumabe aumentou com o aumento do peso corporal. A dosagem normalizada pelo peso corporal resultou em concentrações de vale (mínimas) em estado de equilíbrio aproximadamente uniformes em uma grande variedade de pesos corporais (34-162 kg).

A exposição prevista do nivolumabe após uma infusão de 30 minutos é comparável à observada com uma perfusão de 60 minutos. Análises abrangentes de farmacologia clínica quantitativa complementadas com uma avaliação da eficácia clínica e segurança de nivolumabe em monoterapia demonstram que os perfis benefício-risco com nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas e 480 mg a cada 4 semanas devem ser semelhantes à dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas.

A via metabólica de nivolumabe não foi caracterizada. Sendo um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG4, espera-se que nivolumabe seja degradado em peptídeos pequenos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que IgG endógena.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe: Quando nivolumabe 1 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg, a CL de nivolumabe aumentou 29%, e a CL de ipilimumabe não foi alterada. Quando nivolumabe 3 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg, análises de sensibilidade constataram que a CL de nivolumabe foi maior em indivíduos com maior LDH na linha basal (até 44%) e menor albumina na linha basal (< 20%), e maior (~20%) na presença de ADA para nivolumabe.

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, a CL de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe e a CL de ipilimumabe não foi alterada na presença de anticorpos anti-ipilimumabe.

### **Populações especiais**

Uma análise da farmacocinética populacional não sugeriu qualquer diferença na depuração de nivolumabe com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor sólido, tamanho do tumor e comprometimento hepático. Embora o status da capacidade funcional pelo ECOG, taxa de filtração gromerular (GFR) basal, albumina e peso corporal tenham um efeito sobre a depuração de nivolumabe, o efeito não foi clinicamente significativo. A depuração de nivolumabe em pacientes com LHC foi aproximadamente 32% menor em relação a pacientes com CPCNP. A depuração basal de nivolumabe em pacientes com melanoma adjuvante foi aproximadamente 40% mais baixo e a depuração no estado de equilíbrio aproximadamente 20% mais baixo em relação ao melanoma avançado. Com os dados de segurança disponíveis, estas diminuições na depuração não foram clinicamente significativas.

### **Comprometimento renal**

O efeito do comprometimento renal sobre a depuração de nivolumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve\* (n=379), moderado\* (n=179) ou grave\* (n=2) em comparação aos pacientes com função renal normal\* (n=342) em análises de farmacocinética populacional. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de nivolumabe entre pacientes com comprometimento renal leve ou moderado e pacientes com função renal normal. Dados de pacientes sem dano renal grave são muito limitados para chegar a conclusões nesta população (vide **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**).

\*Definições

- *Normal: GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;*
- *Leve: GFR < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;*
- *Moderado: GFR < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;*
- *Grave: GFR < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.*

### **Comprometimento hepático**

O efeito do comprometimento hepático sobre a depuração de nivolumabe foi avaliado em pacientes com diferentes tipos de tumor com comprometimento hepático leve\* (n=351) e em pacientes com comprometimento hepático moderado\* (n=10) em comparação aos pacientes com função hepática normal\* (n=3096) nas análises farmacocinética da população. Não foi observada nenhuma diferença clinicamente importante na depuração de nivolumabe entre pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado e pacientes com função hepática normal. Nivolumabe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (vide **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**).

\*Critérios de disfunção hepática do Instituto Nacional do Câncer.

- *Normal: bilirrubina total e AST ≤ LSN;*
- *Leve: bilirrubina total > 1,0 a 1,5 LSN ou AST > LSN;*
- *Moderada: bilirrubina total > 1,5 x a 3 x LSN e qualquer AST;*
- *Grave: bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST.*

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando OPDIVO (nivolumabe) é administrado em combinação com ipilimumabe, deve-se verificar a informação de ipilimumabe antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com nivolumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. Nivolumabe em associação com ipilimumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe ou com nivolumabe em associação com ipilimumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia de nivolumabe. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou

recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroide ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

**Aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo [indicação não aprovada] quando um anticorpo anti PD-1 é adicionado a um análogo da talidomida e dexametasona**

Em estudos clínicos randomizados com pacientes com mieloma múltiplo, a adição de um anticorpo anti PD-1, incluindo nivolumabe, a um análogo da talidomida mais dexametasona, uso para o qual nenhum anticorpo anti PD-1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo anti PD-1 em combinação com análogo da talidomida mais dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados.

**Pneumonite imunorrelacionada**

Pneumonite grave ou doença pulmonar intersticial, incluindo casos fatais, foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (p. ex.: opacidades em vidro fosco focal, filtrados irregulares), dispneia e hipóxia. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

### **Colite imunorrelacionada**

Colite ou diarreia grave foi observada com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto à diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. A infecção /reativação do citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroide. A investigação de infecções intestinais (incluindo CMV, outras etiologias virais, culturas, Clostridium difficile, óculos e parasitas) deve ser realizada mediante presença de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras etiologias.

Para diarreia ou colite de Grau 4, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para diarreia de Grau 3 observada com nivolumabe em combinação com ipilimumabe também deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para diarreia ou colite de Grau 3, nivolumabe monoterapia deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, o nivolumabe monoterapia deve ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de Grau 2, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Diarreia ou colite persistente deve ser tratada com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosteroides ou a substituição

da terapia com corticosteroides, deve ser considerada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroides, se outras causas forem excluídas (incluindo infecção / reativação do CMV avaliada com PCR viral na biópsia e outras etiologias virais, bacterianas e parasitárias).

### **Hepatite imunorrelacionada**

Hepatite grave foi observada com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações de transaminase e de bilirrubina total. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação de transaminase ou de bilirrubina total de Grau 3 ou 4, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de transaminase ou bilirrubina total de Grau 2, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Elevações persistentes desses valores laboratoriais devem ser tratadas com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois a redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente e o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

### **Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada**

Nefrite grave e disfunção renal foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresentou aumento assintomático da creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação de creatinina sérica de Grau 4, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de creatinina sérica de Grau 2 ou 3, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

### **Endocrinopatias imunorrelacionadas**

Endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo), diabetes mellitus e cetoacidose diabética, foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias e mudanças na função tireoideana. Os pacientes podem apresentar fadiga, dor de cabeça, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais anormais e hipotensão ou sintomas inespecíficos que podem se assemelhar a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados.

Para hipotireoidismo sintomático, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio da tireoide deve ser iniciada conforme a necessidade. Para hipertireoidismo sintomático, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com medicação para regulação da função tireoideana deve ser iniciada, conforme necessário. Terapia com corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da tireoide. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. O monitoramento da função tireoideana deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente para hipertireoidismo ou hipotireoidismo que ameace a vida (Grau 4).

Para insuficiência adrenal sintomática Grau 2, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição fisiológica de corticosteroide deve ser iniciada, conforme a necessidade. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser

descontinuado permanentemente no caso de insuficiência adrenal severa (Grau 3) ou que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve continuar para garantir que a reposição de corticosteroide adequada seja utilizada.

Para hipofisite sintomática Grau 2 ou 3, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio deve ser iniciada, conforme a necessidade. Terapia com corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da hipófise. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento dos níveis hormonais e da função da hipófise deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada.

Para diabetes sintomática, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de insulina deve ser iniciada, conforme a necessidade. O monitoramento da glicemia deve continuar para garantir que a reposição de insulina adequada seja utilizada. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente para diabetes que ameace a vida (Grau 4).

### **Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas**

Erupção cutânea severa foi observada com nivolumabe. A frequência de erupção cutânea é maior quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso para erupção cutânea Grau 3 e descontinuado para erupção cutânea Grau 4. Erupção cutânea severa deve ser manejada com altas doses de corticosteroide a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Foram observados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), alguns com desfecho fatal. Se aparecerem sinais e sintomas de SJS ou TEN, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e o paciente encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se o paciente tiver SJS ou TEN confirmada, é recomendada a descontinuação permanente de nivolumabe em monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe.

### **Outras reações adversas imunorrelacionadas**

Outras reações adversas imunorrelacionadas clinicamente significativas foram observadas. Durante os estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, investigando

diferentes doses e tipos de tumores, as seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miastênica, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**).

Para reações adversas imunorrelacionadas suspeitas, uma avaliação adequada deve ser realizada a fim de confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e administração de corticosteroides deve ser realizada. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado por qualquer reação adversa imunorrelacionada grave que apresente recorrência e ameaça à vida.

Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Alguns casos de miocardite podem ser assintomáticos, então o diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita. Portanto, pacientes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser submetidos a uma pronta investigação diagnóstica para avaliar a miocardite com monitoramento rigoroso. A troponina é um marcador sensível, mas não diagnóstico, de miocardite. Se houver suspeita de miocardite, o início de uma alta dose de esteróides (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou metilprednisolona 1 a 2 mg/kg/dia) deverá ser imediato, bem como uma consulta cardiológica com investigação diagnóstica incluindo eletrocardiograma, troponina e ecocardiograma. Testes adicionais podem ser necessários, conforme orientados pelo cardiologista, e podem incluir imagens por ressonância magnética cardíaca. Uma vez estabelecido o diagnóstico, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Para miocardite de grau 3, o tratamento de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado (vide **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**).

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com desfecho fatal, foram relatados no cenário de pós-comercialização em pacientes que receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1 (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**).

### **Complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1**

Os inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo o nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos. Os pacientes devem ser monitorados de perto para evidências precoces de complicações relacionadas ao transplante.

### **Reações infusionais**

Reações infusionais graves foram relatadas em estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. No caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuada e terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe com monitoramento cuidadoso e uso de pré-medicação de acordo com os guias de tratamento locais para profilaxia de reações infusionais.

### **Populações especiais**

Em todos os estudos registrados de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, ou nivolumabe em combinação com quimioterapia, pacientes com doença autoimune, metástases cerebrais ativas (ou metástases leptomeningeais), *status* de capacidade funcional pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $\geq 2$  ou *status* de performance de Karnofsky (KPS)  $< 70\%$ , e recebendo imunossupressores sistêmicos antes da entrada no estudo foram excluídos. Populações especiais excluídas dos estudos clínicos de nivolumabe por tipo de tumor são listadas abaixo: (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

- *Melanoma*: pacientes com melanoma ocular/uveal.

- *Terapia Adjuvante de Melanoma ressecado*: Pacientes com doença autoimune prévia e qualquer condição necessitando de tratamento sistêmico com corticosteroides ( $\geq 10$  mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma exceto por cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferon adjuvante anterior concluído  $\geq 6$  meses antes da

randomização foram excluídos do estudo principal em melanoma adjuvante. Na ausência de dados, nivolumabe deve ser usado com cuidado nessas populações após consideração cuidadosa do benefício/risco potencial de forma individual.

- *CPCNP*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.
- *Mesotelioma pleural maligno*: pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, ou doença pulmonar intersticial.
- *CCR*: pacientes com qualquer história ou recorrência de metástase cerebral.
- *LHc*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.
- *CCECP*: pacientes com capacidade funcional basal  $\geq 2$ ; pacientes com carcinoma de nasofaringe ou glândula salivar como sítio primário do tumor; e metástases cerebrais não tratadas.
- *CU*: pacientes com metástases cerebrais ou leptominíngueas.
- *CCEE*: pacientes com invasão tumoral aparente em órgãos localizados adjacentes à doença esofágica (por exemplo: a aorta ou trato respiratório).
- *CG, CJEG, ACE*: pacientes com câncer positivo para receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (HER 2) conhecido; pacientes com capacidade funcional basal  $\geq 2$  ou com metástases não tratadas no sistema nervoso central.

### **Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade**

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de nivolumabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade. Estudos de fertilidade não foram realizados com nivolumabe. Em doses repetidas de 1 mês e 3 meses em estudos de toxicologia em macacos, não houveram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, entretanto, a maioria dos animais não era sexualmente maduro.

### **Gravidez**

Não há dados sobre o uso de nivolumabe em gestantes. Não foram realizados estudos sobre desenvolvimento e reprodução com nivolumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. Esses resultados indicam um risco potencial, com base em seu mecanismo de ação, que a administração de nivolumabe durante a gravidez pode causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou natimorto. Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e que nivolumabe é uma IgG4; portanto, o nivolumabe possui o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Nivolumabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o possível risco. Mulheres devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos por no mínimo 5 meses após a última dose de nivolumabe.

**Categoria de Risco na Gravidez: C**

**Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Lactação**

Não se sabe se o nivolumabe é secretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos, inclusive anticorpos, podem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído um risco aos recém-nascidos e bebês. Deve ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com nivolumabe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que nivolumabe afete a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que nivolumabe não os afeta de forma adversa.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

OPDIVO (nivolumabe) é um anticorpo monoclonal humano; assim sendo, não foram conduzidos estudos de interação farmacocinética. Uma vez que anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é antecipado que a inibição ou indução dessas enzimas por produtos medicinais co-administrados afete a farmacocinética de OPDIVO.

**Outras formas de interação**

**Imunossupressão sistêmica**

O uso na linha basal de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores, antes do início de OPDIVO, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica. Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após iniciar OPDIVO para tratar as reações adversas imunorrelacionadas. O uso de imunossupressores sistêmicos após o início do tratamento com OPDIVO não parece comprometer a eficácia de OPDIVO.

**7. PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

OPDIVO (nivolumabe) deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C sob proteção da luz. Não congelar nem agitar.

**Após preparo da infusão:** Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A administração da infusão de OPDIVO deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada sob condições de refrigeração entre 2°C e 8°C e protegida da luz por até 24 horas.

Validade: 24 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) e protegido da luz por não mais que 24 horas.**

#### **Propriedades organolépticas e físicas**

OPDIVO é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas partículas leves.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de câncer.

#### **Posologia**

**Tabela 2: Dosagens recomendadas de OPDIVO como monoterapia**

<b>Indicação</b>	<b>Dosagem recomendada de OPDIVO</b>	<b>Duração da terapia</b>
Melanoma metastático ou irressecável	240 mg a cada 2 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

Câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático	(infusão intravenosa de 30 minutos)  Ou  480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos)	
Carcinoma de células renais avançado		
Linfoma de Hodgkin clássico		
Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço		
Carcinoma urotelial		
Carcinoma de células escamosas do esôfago		
Tratamento adjuvante de melanoma		Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável por até 1 ano

**Tabela 3: Dosagens recomendadas de OPDIVO em combinação com ipilimumabe ou em combinação com quimioterapia**

Indicação	Dosagem recomendada de OPDIVO	Duração da terapia
Melanoma metastático ou irressecável	<p>1 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) seguida por ipilimumabe 3 mg/kg (infusão intravenosa de 90 minutos) no mesmo dia a cada 3 semanas</p> <p>240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe  Ou  480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) A primeira dose como agente único deve ser administrada 6 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe</p>	<p>Em combinação com ipilimumabe por 4 doses</p> <p>Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p>

	3 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) seguida por ipilimumabe 1 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses
Carcinoma de células renais avançado	240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe  Ou  480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma Hepatocelular	1 mg/kg a cada 3 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) com ipilimumabe 3 mg/kg intravenoso durante 30 minutos no mesmo dia  240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) ou 480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos)	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses  Após a conclusão de 4 doses da terapia de combinação, administrar na forma de agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Mesotelioma pleural maligno	360 mg a cada 3 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos)	Em combinação com ipilimumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
Câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico	240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 2 semanas Ou 360 mg a cada 3 semanas	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos

	(infusão intravenosa de 30 minutos) com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 3 semanas	
--	--	--

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

### Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados. O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 4. As orientações detalhadas para o tratamento de reações adversas imunorrelacionadas estão descritas na seção 5.

### ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

**Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO ou OPDIVO em combinação com ipilimumabe**

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificações do Tratamento
<b>Pneumonite imunorrelacionada</b>	Pneumonite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Pneumonite Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
<b>Colite imunorrelacionada</b>	Diarreia ou colite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 3 - nivolumabe monoterapia	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
<b>Hepatite imunorrelacionada</b>	Nivolumabe + ipilimumabe	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Diarreia ou colite Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
<b>Hepatite imunorrelacionada</b>	<i>Pacientes com AST/ALT/bilirrubina basais normais</i>	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.

**Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO ou OPDIVO em combinação com ipilimumabe**

	Elevações Grau 2 em aminotransferases (AST e/ou ALT) ou bilirrubina total	
	Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
<b>Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas</b>	Elevação de creatinina Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Elevação de creatinina Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
<b>Endocrinopatias imunorrelacionadas</b>	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído.
	Insuficiência adrenal Grau 2 Diabetes Grau 3	O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
<b>Erupção cutânea imunorrelacionada</b>	Hipotireoidismo Grau 4 Hipertireoidismo Grau 4 Hipofisite Grau 4 Insuficiência adrenal Grau 3 ou 4 Diabetes Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Erupção cutânea Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
<b>Miocardite imunorrelacionada</b>	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender a(s) dose(s).
	Erupção cutânea Grau 4 SJS/TEN confirmada	Descontinuar o tratamento permanentemente.
<b>Outras reações adversas imunorrelacionadas</b>	Miocardite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Retratamento pode ser considerado após recuperação.
	Miocardite Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos ou melhorados e o tratamento com corticosteroides seja concluído.

**Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO ou OPDIVO em combinação com ipilimumabe**

Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; impossibilidade Descontinuar de reduzir a dose de permanentemente. corticosteroide para 10 mg ao dia de prednisona ou equivalente	o	tratamento
--	---	------------

Observação: Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- <sup>a</sup> Para a administração de nivolumabe em monoterapia após o tratamento de combinação, descontinuar permanentemente o tratamento em caso de diarreia ou colite de Grau 3.
- <sup>b</sup> A recomendação para o uso de terapia de reposição hormonal encontra-se na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado para:

- Reações adversas de Grau 4 e reações adversas recorrentes de Grau 3.
- Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3 independentemente do manejo.

Quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe, se um dos agentes for suspenso, o outro agente deve ser suspenso também.

### ***Populações especiais***

#### **População Pediátrica**

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

#### **Idosos**

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi relatada entre pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e mais jovens ( $< 65$  anos). Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos ( $\geq 65$  anos).

#### **Comprometimento renal**

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) não foram estudadas em pacientes com comprometimento renal grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais).

#### **Comprometimento hepático**

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) não foram estudadas em pacientes com comprometimento hepático grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não

é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais**). Os dados de pacientes com comprometimento hepático grave são muito limitados para chegar a conclusões nestas populações. OPDIVO (nivolumabe) deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST).

### **Método de administração**

OPDIVO (nivolumabe) é somente para uso intravenoso. Deve ser administrado como uma infusão intravenosa ao longo de um período de 30 minutos. A infusão deve ser administrada por meio de um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica e em linha, com um tamanho de poro de 0,2 - 1,2 µm.

OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrado como uma administração intravenosa rápida ou por bolus.

A dose total necessária de OPDIVO (nivolumabe) pode ser infundida diretamente como uma solução de 10 mg/mL ou pode ser diluída até 1 mg/mL com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

### **Preparo e Administração**

#### **Cálculo da dose**

Mais de um frasco de OPDIVO concentrado poderá ser necessário para gerar a dose total para o paciente.

- Quando OPDIVO é administrado em monoterapia, a dose prescrita para o paciente é 240 mg ou 480 mg administrados independentemente do peso corporal.
- Quando OPDIVO é administrado em combinação com ipilimumabe para melanoma, CCR ou CHC, as 4 doses iniciais para o paciente são dadas em mg/kg. A dose total em mg = o peso do paciente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- Quando OPDIVO é administrado em combinação com ipilimumabe para MPM, a dose prescrita para o paciente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.
- O volume de OPDIVO concentrado para preparar a dose (mL) = a dose total em mg, dividida por 10 (a concentração de OPDIVO é 10 mg/mL).

#### **Preparo da infusão**

A preparação deve ser realizada por profissionais treinados de acordo com os procedimentos de boas práticas especialmente com relação à assepsia.

OPDIVO (nivolumabe) pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada.
- Após diluição:
  - No caso de dose fixa (240 mg ou 480 mg): OPDIVO concentrado pode ser diluído contanto que o volume de infusão total não exceda 160 mL.
  - No caso de dose com base no peso (fase combinação): a concentração final da infusão deve estar entre 1 e 10 mg/mL.
- Para pacientes com peso corporal inferior a 40 kg, o volume total de infusão não deve exceder 4 mL/kg de peso corporal.
- O OPDIVO concentrado pode ser diluído com:
  - Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
  - Solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

#### ETAPA 1

- Inspecione o OPDIVO concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. Não agite o frasco. O OPDIVO concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo-pálido. Descarte o frasco se a solução estiver turva, descolorida, ou contenha material particulado além de algumas partículas translúcidas a esbranquiçadas.
- Retire o volume necessário de OPDIVO concentrado usando uma seringa estéril apropriada.

#### ETAPA 2

- Transfira o OPDIVO concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou uma bolsa intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, dilua com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%). Para facilitar o preparo, o concentrado pode também ser transferido diretamente para uma bolsa preenchida contendo o volume adequado de solução cloreto de sódio para injeção de 9 mg/mL (0,9%) ou 50 mg/mL (5%) de solução de glicose para injeção.
- Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual. Não agite.

#### **Administração**

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus. Administre a infusão de OPDIVO (nivolumabe) por via intravenosa durante um período de 30 minutos. Utilize um equipo de infusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefina
- Frascos de vidro
- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha com membranas de polietersulfona com tamanho de poros de 0,2 a 1,2 µm.

Após a administração da dose de nivolumabe, lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, nivolumabe deve ser fornecido primeiro, seguido do ipilimumabe no mesmo dia. Devem ser usadas bolsas de infusão separadas e filtros para cada infusão.

Quando administrado em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, nivolumabe deve ser fornecido primeiro, seguido de quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina no mesmo dia. Devem ser usadas bolsas de infusão separadas e filtros para cada infusão.

#### **Descarte**

Não armazene qualquer porção não utilizada da solução injetável para reutilização. Qualquer resíduo de medicamento ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

OPDIVO (nivolumabe) ou OPDIVO (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos está associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de nivolumabe (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

#### Nivolumabe em monoterapia

#### **Resumo do perfil de segurança**

No conjunto de dados agrupados de OPDIVO 3 mg/kg em monoterapia nos tipos de tumores (n=2950), as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram fadiga (28%), erupção cutânea (16%), prurido (13%), diarreia (12%) e náusea (11%).

Na base de dados de nivolumabe a 3 mg/kg como monoterapia para o tratamento adjuvante de melanoma (n=452), as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram fadiga (46%), erupção cutânea (29%), diarreia (24%), prurido (23%), náusea (15%), artralgia (13%), dor musculoesquelética (11%) e hipotireoidismo (11%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia (n=2950) estão apresentados na Tabela 5. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não é possível estimar a frequência com dados disponíveis de pós-comercialização).

**Tabela 5: Reações Adversas em estudos clínicos - Nivolumabe em monoterapia**

<b>Nivolumabe monoterapia</b>	
<b>Infecções e infestações</b>	
Comum	infecção do trato respiratório superior
Incomum	pneumonia <sup>a</sup> , bronquite
<b>Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)</b>	
Rara	linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)
<b>Distúrbios do sistema linfático e do sangue</b>	
Muito comum	Neutropenia <sup>g</sup>
Incomum	eosinofilia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Comum	reação relacionada à infusão <sup>b</sup> , hipersensibilidade <sup>b</sup>
Rara	reação anafilática <sup>b</sup>
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Incomum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite
<b>Distúrbios de metabolismo e de nutrição</b>	
Comum	diminuição do apetite

Incum	desidratação, acidose metabólica
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura
Incum	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial)
Rara	síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite <sup>a,b</sup>
<b>Distúrbios oculares</b>	
Incum	uveíte, visão embaçada, olho seco
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incum	taquicardia
Rara	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite <sup>a,c,e</sup> , fibrilação atrial
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	hipertensão
Rara	vasculite
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum	pneumonite <sup>a,b</sup> , dispnéia <sup>a</sup> , tosse
Incum	derrame pleural
Rara	infiltração pulmonar
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	diarreia, náusea
Comum	colite <sup>a</sup> , estomatite, vômito, dor abdominal, constipação, boca seca
Incum	pancreatite, gastrite
Rara	úlcera duodenal
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Incum	hepatite <sup>b</sup>
Rara	colestase
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	erupção cutânea <sup>d</sup> , prurido
Comum	vitiligo, pele seca, eritema, alopecia
Incum	eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária
Rara	necrólise epidérmica tóxica <sup>a,e</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>a,e</sup>
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comum	dor musculoesquelética <sup>f</sup> , artralgia
Incum	polimialgia reumática, artrite

Rara	miopatia, miosite (incluindo polimiosite) <sup>a, e</sup> , rabdomiólise <sup>a, e</sup> , síndrome de Sjogren
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomum	nefrite túbulo-intersticial, insuficiência renal (incluindo dano renal agudo) <sup>a,b</sup>
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Muito comum	fadiga
Comum	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Incomum	dor, dor torácica
<b>Investigações</b>	
Comum	redução de peso

<sup>a</sup> Casos fatais foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento.

<sup>b</sup> Casos de ameaça à vida foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento.

<sup>c</sup> A frequência de eventos adversos na classe de sistemas de órgãos de distúrbios cardíacos, independentemente da causalidade, foi maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de quimioterapia na população com melanoma metastático pós-inibidor de CTLA4/BRAF. As taxas de incidência por 100 pessoas-ano de exposição foram de 9,3 vs. 0; eventos cardíacos sérios foram relatados por 4,9% dos pacientes no grupo de nivolumabe vs. 0 no grupo de escolha do investigador. A frequência de eventos adversos cardíacos foi menor no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina na população com melanoma metastático sem tratamento prévio. Todos foram considerados como não relacionados ao nivolumabe pelos investigadores, com exceção de arritmia (fibrilação atrial, taquicardia e arritmia ventricular).

<sup>d</sup> Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide.

<sup>e</sup> Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.

<sup>f</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor vertebral.

<sup>g</sup> A frequência reflete a proporção de pacientes que apresentaram piora em relação aos valores basais em exames laboratoriais.

O perfil de segurança geral do nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma urotelial (n=348) foi consistente com o perfil estabelecido para nivolumabe em monoterapia para os diferentes tipos de tumores.

O perfil de segurança global de nivolumabe a 3 mg/kg para o tratamento de melanoma adjuvante (n=452) foi consistente com o estabelecido em tipos de tumor para monoterapia com nivolumabe.

### Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

#### **Resumo do perfil de segurança**

##### Melanoma

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg (n=448) em melanoma, as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náusea (26%), pirexia (19%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vômitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), dor de cabeça (11%) e dispneia (10%). A maior parte dessas reações adversas foram de grau leve a moderado (Graus 1 ou 2).

Entre os pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg no CA209-067, 154 (49%) tiveram o primeiro aparecimento das reações adversas Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 147 pacientes deste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 47 (32%) apresentaram ao menos uma reação adversa Grau 3 ou 4 durante a fase de agente único.

##### CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n=547), com um mínimo de 17,5 meses de acompanhamento, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), apetite reduzido (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos um reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único.

##### CHC

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em Carcinoma Hepatocelular (n=49), as reações adversas mais comuns (relatadas em  $\geq 20\%$  dos pacientes) foram de erupção cutânea (53%), prurido (53%), dor musculoesquelética (41%), diarreia (39%), tosse (37%), redução de apetite (35%), fadiga (27%), pirexia (27%), dor abdominal (22%), cefaleia (22%), redução de peso (20%), hipotireoidismo (20%), tontura (20%) e náusea (20%).

Reações adversas sérias ocorreram em 59% dos pacientes. OPDIVO foi descontinuado em 35% dos pacientes e adiado em 65% dos pacientes em decorrência de uma reação adversa.

As reações adversas sérias relatadas em > 4% dos pacientes foram pirexia, anemia, diarreia, elevação de AST, insuficiência adrenal, ascite, hemorragia por varizes esofágicas, hiponatremia, elevação de bilirrubina sérica e pneumonite.

As reações adversas clinicamente importantes relatadas em < 10% dos pacientes que receberam OPDIVO com ipilimumabe foram hiperglicemias (8%), colite (4%) e elevação de creatina fosfoquinase sérica (2%).

#### **MPM**

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM (n = 300), as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram erupção cutânea (25%), fadiga (22%), diarreia (21%), prurido (16%), hipotireoidismo (11%) e náusea (10%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2). A duração mediana da terapia foi de 5,55 meses (faixa: 0-26,2 meses) para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e de 3,48 meses (faixa: 0-4,7 meses) para quimioterapia.

#### **Resumo tabulado das reações adversas**

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=448 para melanoma; n=547 para CCR; n=49 para CHC e n=300 para MPM) são apresentadas nas Tabelas 6 e 7. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a < 1/10); incomum ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100); rara ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecido (não é possível estimar a frequência com dados disponíveis de pós-comercialização).

**Tabela 6: Reações Adversas em estudos clínicos - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe (melanoma, CCR e CHC)**

	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma*	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR**	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC*
<b>Infecções e infestações</b>			
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	
Incomum	bronquite	bronquite, meningite asséptica	
<b>Distúrbios do sistema linfático e do sangue</b>			

Comum	eosinofilia		eosinofilia
Incomum		eosinofilia	
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>			
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão
Incomum	sarcoidose		
<b>Distúrbios endócrinos</b>			
Muito comum	hipotiroidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal
Comum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, hipertiroidismo, tireoidite, hiperglicemia	insuficiência adrenal <sup>b</sup> , hipofisite <sup>b</sup> , tireoidite, diabetes mellitus <sup>b</sup>	Hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite
Incomum	cetoacidose diabética <sup>b</sup> , diabetes mellitus <sup>b</sup>	cetoacidose diabética <sup>b</sup> , hipopituitarismo	
<b>Distúrbios de metabolismo e de nutrição</b>			
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite
Comum	desidratação	desidratação	
Incomum		acidose metabólica	
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>			
Comum	hepatite <sup>b</sup>	hepatite <sup>b</sup>	hepatite
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
Muito comum	Dor de cabeça		
Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave <sup>b</sup>	

	paralisia do nervo abducente), encefalite <sup>b</sup>		
<b>Distúrbios oculares</b>			
Comum	visão turva, uveíte	visão turva	
Incomum		uveíte	
<b>Distúrbios cardíacos</b>			
Comum	taquicardia	taquicardia	
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) <sup>a,c</sup> , fibrilação atrial, miocardite <sup>a,e</sup>	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite <sup>b</sup>	
<b>Distúrbios vasculares</b>			
Comum	hipertensão	hipertensão	hipertensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>			
Muito comum	dispneia		
Comum	pneumonite <sup>a,b</sup> , embolia pulmonar <sup>a</sup> , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural
Incomum	derrame pleural		
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>			
Muito comum	colite <sup>a</sup> , diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	diarreia, vômito, náusea	diarreia, náusea
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação
Incomum	perfuração intestinal <sup>a</sup> , gastrite, duodenite	gastrite	
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>			
Muito comum	erupção cutânea <sup>d</sup> , prurido	erupção cutânea <sup>d</sup> , prurido	erupção cutânea <sup>d</sup> , prurido
Comum	vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	pele seca, urticária, eritema
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, eritema	

		multiforme, alopecia, psoríase	
Rara	necrólise epidérmica tóxica <sup>a,e</sup> Síndrome de Stevens-Johnson <sup>e</sup>		
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelética <sup>f</sup> , artralgia	
Comum	dor musculoesquelética <sup>f</sup>	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	dor musculoesquelética <sup>f</sup> , artralgia, miopatia
Incomum	espondiloartropatia, Síndrome de Siogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) <sup>a,e</sup> , rabdomiólise <sup>a,e</sup>	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise	
<b>Distúrbios renais e urinários</b>			
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) <sup>a,b</sup>	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) <sup>b</sup>	
Incomum	nefrite túbulo-intersticial	nefrite túbulo-intersticial	
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>			
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	fadiga, mal-estar
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	doença semelhante à gripe, pirexia
Incomum	dor torácica		
<b>Investigações</b>			
Comum	redução de peso	redução de peso	redução de peso

\* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em melanoma e CHC.

\*\* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em CCR.

<sup>a</sup> Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.

- <sup>b</sup> Casos de ameaça à vida foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.
- <sup>c</sup> A frequência de eventos adversos na classe de sistemas de órgãos de distúrbios cardíacos, independentemente da causalidade, foi maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de quimioterapia na população com melanoma metastático pós-inibidor de CTLA4/BRAF. As taxas de incidência por 100 pessoas-ano de exposição foram de 9,3 vs. 0; eventos cardíacos sérios foram relatados por 4,9% dos pacientes no grupo de nivolumabe vs. 0 no grupo de escolha do investigador. A frequência de eventos adversos cardíacos foi menor no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina na população com melanoma metastático sem tratamento prévio. Todos foram considerados como não relacionados ao nivolumabe pelos investigadores, com exceção de arritmia (fibrilação atrial, taquicardia e arritmia ventricular).
- <sup>d</sup> Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide.
- <sup>e</sup> Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.
- <sup>f</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

**Tabela 7: Reações Adversas em estudos clínicos - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe (MPM)**

<b>Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM</b>	
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Muito comum	hipotiroidismo
Comum	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo
Incomum	tireoidite
<b>Distúrbios de metabolismo e de nutrição</b>	
Comum	redução do apetite
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Comum	hepatite
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Incomum	encefalite
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum	miocardite

<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum	pneumonite
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	diarreia, náusea
Comum	constipação, colite, pancreatite
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	erupção cutânea, prurido
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comum	dor musculoesquelética, artrite
Incomum	miosite
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comum	lesão renal aguda
Incomum	insuficiência renal
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Muito comum	fadiga

#### Nivolumabe em combinação com outros agentes terapêuticos

#### **Resumo do perfil de segurança**

No conjunto de dados de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas ou 360 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE ( $n = 782$ ), com um acompanhamento mínimo de 12,1 meses, as reações adversas mais frequentes foram neuropatia periférica (50%), neutropenia (43%), náuseas (41%), trombocitopenia (36%), fadiga (33%), diarreia (32%), anemia (28%), vômitos (25%), diminuição do apetite (20%), aumento de transaminases (18%), erupção cutânea (14%), síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (12%) e aumento da lipase (11%). A duração mediana da terapia foi de 6,8 meses (IC de 95% 6,11, 7,36) para nivolumabe em combinação com quimioterapia e 4,9 meses (IC de 95% 4,47, 5,29) para quimioterapia.

#### Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas ou 360 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE ( $n = 782$ ) são apresentadas na Tabela 8. Essas reações são apresentadas por sistema de classificação de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); incomum ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ );

muito raro (<1 / 10.000). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8: Reações adversas com nivolumabe em combinação com outros agentes terapêuticos

	<b>Nivolumabe em combinação com quimioterapia</b>
<b>Infecções e infestações</b>	
Comum	pneumonia
Incomum	Infecção do trato respiratório superior
<b>Distúrbios do sistema linfático e do sangue</b>	
Comum	Neutropenia febril
Incomum	eosinofilia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Comum	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Incomum	hipopituitarismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus
<b>Distúrbios de metabolismo e de nutrição</b>	
Muito comum	diminuição do apetite
<b>Distúrbios do Sistema nervoso</b>	
Muito comum	neuropatia periférica
Comum	parestesia, cefaleia, tontura
Incomum	Síndrome de Guillain-Barré
<b>Distúrbios oculares</b>	
Comum	olho seco, visão turva
Incomum	uveíte
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum	taquicardia, miocardite
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	trombose, hipertensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum	pneumonite, dispneia, tosse
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	náusea, diarreia, vômito, estomatite
Comum	constipação, dor abdominal, colite, boca seca
Incomum	pancreatite
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Incomum	hepatite
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	erupção cutânea <sup>a</sup> , eritrodisestesia palmo-plantar
Comum	prurido, hiperpigmentação da pele, alopecia, pele seca, eritema

<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comum	Dor musculoesquelética <sup>b</sup> , artralgia, fraqueza muscular
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomum	Insuficiência renal, nefrite
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Muito comum	fadiga
Comum	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
<b>Investigações</b>	
Muito comum	aumento da lipase
Comum	aumento da fosfatase alcalina, aumento da amilase

<sup>a</sup> Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea nodular e erupção cutânea vesicular.

<sup>b</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor musculoesquelética no peito, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor espinhal e desconforto musculoesquelético.

## Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou de nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Em razão de relatos serem voluntários e o tamanho da população ser desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser feita.

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Distúrbios do sistema imune: rejeição de transplante de órgãos sólidos; doença do enxerto contra hospedeiro.

Distúrbios do sistema linfático e do sangue: linfohistiocitose hemofagocítica (LHH); anemia hemolítica autoimune.

Distúrbios cardíacos: pericardite.

## Anormalidades Laboratoriais

Foi observado piora nos testes laboratoriais em relação à linha basal com nivolumabe em monoterapia e nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos, conforme descrito a seguir: Anemia; Trombocitopenia; Leucopenia; Linfopenia; Neutropenia; Fosfatase alcalina elevada; AST elevada; ALT elevada; Bilirrubina total elevada; Creatinina elevada; Amilase total elevada; Lipase total elevada; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipercalemia;

Hipocalémia; Hipermagnesemia; Hipomagnesemia; Hipernatremia; Hiponatremia; Hiperglicemias; Hipoglicemias.

A descrição detalhada das anormalidades laboratoriais e das reações adversas selecionadas para nivolumabe em monoterapia e em combinação com ipilimumabe ou com outros agentes terapêuticos pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA, ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines-opdivoresultadosdeeficacia.html>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: [informacoes-medicas.brz@bms.com](mailto:informacoes-medicas.brz@bms.com) ou pelo telefone: 0800-727-6160.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSAGEM**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado em estudos clínicos. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Reg. MS – 1.0180.0408

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.982/0001-07

**Venda sob prescrição médica**

**Restrito a hospitais**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/05/2021.**



RECICLÁVEL

OPDIVO\_VPS\_v25\_22082020

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

**DAR-BR-WI-002 TMP 002**  
Histórico de alteração para a bula

**OPDIVO**

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2016	1537610/16-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	15/05/2015	0442404/15-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	04/04/2016	NA	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
30/06/2016	2007975/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	2007975/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
15/12/2016	2605354/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	1044529/15-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	12/12/2016	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
			15/12/2016	2605354/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2016	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
18/01/2017	0090117/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2017	0090117/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
30/06/2017	1330196/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1330196/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
05/10/2017	2081582/17-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2016	2238041/16-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	02/10/2017	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES;	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
			05/10/2017	2081582/17-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2017	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES;	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
29/11/2017	2245869/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2017	2245869/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2017	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
04/12/2017	2254508/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2017	0260274/17-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	04/12/2017	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
04/12/2017	2256420/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	2256420/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA;	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
19/12/2017	2303405/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	2012050/16-8	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	18/12/2017	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
07/02/2018	0099296/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2016	2629081/16-0	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	05/02/2018	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/10/2018	0997353/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2312380/17-0	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	15/10/2018	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
08/11/2018	1070640/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	1070640/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
29/01/2018	0087814/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	0087814/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
25/03/2019	263987/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2018	0076515/18-5	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	25/03/2019	1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO; 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
			25/03/2019	0263987/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO;		
29/08/2019	2077127/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2019	2077127/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO.	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
07/10/2019	2366908/19-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2019	1196629/18-7	1532 - P RODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	16/09/2019	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
				0038437/19-2	1532 - P RODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	16/09/2019	8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO		

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2019	3043060/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2019	2615674/19-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	31/10/2019	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
22/04/2020	1236876/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2020	1236876/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2020	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
18/06/2020	1942154/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2020	1942154/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2020	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
15/09/2020	3142857/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2020	2102656/20-4	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	31/08/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
19/11/2020	4085501/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	3298382/19-4	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	09/11/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
30/11/2020	4237788209	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2020 18/09/2020	3163629/20-2 3177797/20-0	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País  1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	30/11/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL
14/05/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	4431401/20-9 4432029/20-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País  1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	10/05/2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL