

OPDIVO®

Nivolumab. Vial de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL

-----INDICACIONES-----

- Melanoma irresecable o metastásico
 - Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.
- Tratamiento adyuvante del melanoma
 - Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
- Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)
 - Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo®, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Carcinoma de células renales (RCC)
 - Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)
 - Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

-----CONTRAINDICACIONES-----

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

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
Opdivo® puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar Opdivo® en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender Opdivo® hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

- Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo[®] puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Cuando se administra como monoterapia, suspender Opdivo[®] por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente Opdivo[®] en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar Opdivo[®].

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender Opdivo[®] e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente Opdivo[®] e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente tras reiniciar Opdivo[®].
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo[®] puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender Opdivo[®] en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Opdivo[®] en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
 - Hipofisitis

Opdivo[®] puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender Opdivo[®] por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente Opdivo[®] por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).
 - Insuficiencia adrenal

Opdivo[®] puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender Opdivo[®] en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente Opdivo[®] en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

- Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Opdivo[®] puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con Opdivo[®]. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de Opdivo[®] para hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- Diabetes mellitus tipo 1
Opdivo[®] puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender Opdivo[®] en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar Opdivo[®] en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
Opdivo[®] puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de un aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderada (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender Opdivo[®] en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente Opdivo[®] en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).
- Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune
Opdivo[®] puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender Opdivo[®] y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar Opdivo[®] en forma permanente. En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender Opdivo[®] en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Opdivo[®] en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
Opdivo[®] puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.. Suspender Opdivo[®] en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente Opdivo[®] por encefalitis mediada por la respuesta inmune.
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo[®] puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo[®]. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender Opdivo[®], administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar Opdivo[®] luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de Opdivo[®] administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron Opdivo[®]: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Opdivo[®] u Opdivo[®] en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

- Reacciones a la infusión

Opdivo[®] puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar Opdivo[®] en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

- Complicaciones del HSCT alogénico tras Opdivo[®]

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir Opdivo[®].

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

- Toxicidad embriofetal

Opdivo[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene Opdivo[®] y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo[®].

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Melanoma irreseccable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

CHECKMATE-037

La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes) fue erupción.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en menos del 10% de los pacientes tratados con Opdivo® en el CHECKMATE-037 fueron las siguientes:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

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

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica y sensorial

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

Melanoma metastásico no tratado previamente

CHECKMATE-066

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron Opdivo® fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%).

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en menos del 10% de los pacientes tratados con Opdivo® en el CHECKMATE-066 fueron las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

CHECKMATE-067

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de Opdivo® más ipilimumab y en la rama de Opdivo® fueron diarrea, colitis y pirexia. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de Opdivo® más ipilimumab y de Opdivo® en la rama de Opdivo® fueron diarrea, colitis, aumento de ALT, aumento de AST y neumonitis. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de Opdivo® más ipilimumab fueron fatiga, erupción, diarrea, náuseas, pirexia, vómitos y disnea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de Opdivo® fueron fatiga, erupción, diarrea y náuseas.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con Opdivo® con ipilimumab o con Opdivo® como monoterapia en el CHECKMATE-067 fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía.

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tratamiento adyuvante del melanoma

CHECKMATE-238

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con Opdivo® fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con Opdivo®) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción, diarrea/colitis y hepatitis.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

En ambos ensayos las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con Opdivo® y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel incluyen: fatiga/astenia, dolor musculoesquelético, derrame pleural, embolia pulmonar.

Carcinoma de células renales

CHECKMATE-025

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron afecciones asténicas, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nervioso: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Eritrodisestesia palmo-plantar

Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, nivel elevado de triglicéridos e hiperpotasemia.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico

CHECKMATE-141

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes que recibieron Opdivo® fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con Opdivo® y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Opdivo® y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Experiencia posterior a la comercialización del producto

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Opdivo® posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Inmunogenicidad

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

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

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

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Embarazo

Opdivo® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de Opdivo® probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en período de lactancia

Se desconoce si Opdivo® está presente en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con Opdivo®.

Hombres y mujeres en edad fértil

Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo® y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de Opdivo®.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Opdivo® en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

En los ensayos, no se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Opdivo® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Referencia

Inserto en español del producto actualizado a febrero de 2018. Código: 1371268 A0.