

▼ OPDIVO®

(nivolumab)

Información importante para profesionales sanitarios sobre reacciones adversas inmunorrelacionadas

- ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

OPDIVO® es un medicamento biológico

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de revisión: junio 2019

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es



Bristol-Myers Squibb

Introducción

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de diferentes tipos de tumores, en monoterapia o en combinación con ipilimumab.

Para obtener una información detallada sobre nivolumab (incluidas las indicaciones autorizadas y el tipo de pacientes en los que debe usarse este medicamento) consulte la ficha técnica adjunta. También puede encontrarla en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es/cima. Cuando se administre nivolumab en combinación con ipilimumab, consulte igualmente la ficha técnica de ipilimumab también disponible en: [www.aemps.gob.es /cima](http://www.aemps.gob.es/cima).

Esta guía es esencial para garantizar el uso seguro y eficaz de nivolumab y el manejo adecuado de algunas reacciones adversas inmunorrelacionadas. Debe leerse antes de prescribir y/o administrar nivolumab.

A todos los pacientes que reciban tratamiento con nivolumab se les debe entregar la Tarjeta de información para el paciente, adjunta a este material, para informarles sobre los síntomas de las reacciones adversas inmunorrelacionadas y la necesidad de notificarlas inmediatamente a su médico responsable. Se debe aconsejar que la lleven consigo en todo momento y que la muestren a cualquier profesional sanitario que pueda tratarles. Se adjuntan varios ejemplares para que usted las tenga disponibles.

Índice

¿Qué es nivolumab?	Página 7
Resumen de información importante	Página 8
Diagnóstico precoz y manejo adecuado	Página 9
Notificación de sospechas de reacciones adversas	Página 10
Reacciones adversas inmunorrelacionadas y modificaciones del tratamiento	Página 11
Definición de grado de acuerdo con los CTCAE v.4 del NCI.....	Página 14
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Página 16
Possible riesgo de complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico en Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)	Página 17
Tarjeta de información para el paciente	Página 18
Lista de comprobación para la visita del paciente (primera o siguientes)	Página 19
Bibliografía	Página 19

¿Qué es nivolumab?¹

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y podrían estar expresados en los tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión a PD-1 de los ligandos PD-L1 y PD-L2.¹

La combinación de nivolumab (Anti-PD-1) e ipilimumab (Anti-CTLA-4) produce una mejora en la respuesta antitumoral en las indicaciones para las que está aprobada esta combinación, tal como se incluye en las fichas técnicas de ambos medicamentos.

Antes de prescribir nivolumab, debe comprobar:

- Pruebas de función hepática.
Nivolumab debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × LSN a 3 × LSN (límite superior de la normalidad) y con cualquier nivel de aspartato aminotransferasa [AST]) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN con cualquier nivel de AST)
- Signos y síntomas de trastornos electrolíticos, deshidratación, endocrinopatías, hiperglucemia y alteraciones de la función tiroidea
- Si el paciente es alérgico al principio activo o a cualquiera de sus excipientes
- Si el paciente está tomando otro medicamento que se sabe o se sospecha que tiene interacción farmacológica con nivolumab, en especial los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores como tratamiento basal/inicial antes de comenzar nivolumab
- Si el paciente ha experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal con un tratamiento anterior con otros medicamentos inmunoestimuladores para el tratamiento del cáncer
- Si el paciente va a conducir o a utilizar maquinarias
- Si la paciente está embarazada, tiene previsto quedarse embarazada, o está en período de lactancia
- Si el paciente pertenece a cualquier grupo especial de población en los que sea necesaria la monitorización, incluyendo cuando se dispone de datos limitados o cuando hay ausencia de ellos

Resumen de información importante

- Nivolumab, en monoterapia o en combinación con ipilimumab, aumenta el riesgo de desarrollar reacciones adversas immunorrelacionadas (RAir) graves, que pueden incluir, entre otras, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis e insuficiencia renal, endocrinopatías y reacciones cutáneas (ver más información a continuación), así como posibles complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Linfoma de Hodgkin (LHc). Estas RAir pueden producirse varios meses después de administrada la última dosis de nivolumab
- El diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los acontecimientos adversos es esencial para minimizar los riesgos asociados a nivolumab
- Las sospechas de reacciones adversas deben evaluarse rápidamente para descartar etiología infecciosa u otra etiología alternativa
- De acuerdo con la intensidad de los síntomas de las RAir, el tratamiento con nivolumab deberá suspenderse temporal o definitivamente y puede ser necesario tener que administrar corticosteroides vía sistémica. Tras la mejoría, el tratamiento con nivolumab puede reanudarse después de reducción progresiva de los corticosteroides¹
- El tratamiento debe suspenderse definitivamente en caso de recurrencia de cualquier RAir grave o en caso de aparición de cualquier RAir potencialmente mortal¹
- Debe informarse a los pacientes y/o a sus cuidadores acerca de los síntomas de las RAir y de la importancia de ponerlos inmediatamente en conocimiento del médico responsable.
- Debe entregarse a los pacientes la Tarjeta de información. La información incluida en la misma puede utilizarse para comentar los riesgos relacionados con el tratamiento.
- Debe aconsejarse a los pacientes que la lleven consigo en todo momento y que se la muestren a todos los profesionales sanitarios involucrados en su tratamiento.

Diagnóstico precoz y manejo adecuado

Nivolumab se asocia al desarrollo de reacciones adversas immunorrelacionadas

- La identificación de dichas reacciones adversas y la intervención precoz son esenciales para minimizar las complicaciones que puedan suponer una amenaza para la vida del paciente¹.
- Los pacientes deben ser monitorizados de forma continua (al menos hasta 5 meses después de administrada la última dosis) ya que puede producirse una reacción adversa con nivolumab, tanto en monoterapia como en combinación, en cualquier momento durante el tratamiento e incluso meses después de la suspensión del mismo.
- **Si para tratar una reacción adversa se usa la inmunosupresión con corticosteroides, deberá iniciarse una reducción progresiva de la pauta al menos de 1 mes de duración en cuanto se observe mejoría de los síntomas¹.**
- La reducción progresiva rápida puede conducir al empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa¹
- Se debe añadir tratamiento inmunosupresor sin corticosteroides si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría a pesar del uso de corticosteroides¹
- Deben utilizarse antibióticos como profilaxis para prevenir las infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor¹

No se debe reanudar el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor¹

- Cuando se administra nivolumab en combinación con ipilimumab, si se suspende temporalmente uno de los dos medicamentos, también debe suspenderse temporalmente el otro. Si la administración se reanuda después de un retraso, el tratamiento con nivolumab en monoterapia o en combinación pueden reanudarse de acuerdo con la evaluación individual del paciente.¹
- Además de las modificaciones de tratamiento que se incluyen en las tablas siguientes, el tratamiento con nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab, debe suspenderse definitivamente en caso de¹:
 - Cualquier reacción adversa immunorrelacionada Grado 3 que recurre
 - Cualquier reacción adversa immunorrelacionada Grado 4
 - Cualquier reacción adversa immunorrelacionada Grado 2 ó 3 que persista a pesar de modificaciones del tratamiento
 - La primera aparición de RAir Grado 3: neumonitis, elevación de AST/ALT/bilirrubina, insuficiencia suprarrenal o miocarditis
 - La primera aparición de diarrea/colitis Grado 3 con el tratamiento de combinación de nivolumab e ipilimumab, o durante la fase de nivolumab en monoterapia después del tratamiento de combinación
 - Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg de prednisona o equivalente al día

Se han observado respuestas atípicas (por ejemplo, aumento transitorio del tamaño del tumor o aparición de nuevas lesiones dentro de los primeros meses de tratamiento, seguidos de reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento con nivolumab en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que la progresión se confirme¹.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf

o a través del formulario electrónico disponible en

<https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, se pueden notificar al Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb en el número de teléfono 900 150 160 o a través de la siguiente dirección de correo electrónico:

informacion.medica@bms.com

REACCIONES ADVERSAS INMUNORRELACIONADAS Y MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación recomendada del tratamiento (nivolumab o nivolumab + ipilimumab)
Neumonitis (cambios radiográficos como, opacidades focales vitrales en la base del pulmón, infiltrados en parches, disnea, hipoxia)	Neumonitis Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento. Iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Cuando se produzca mejoría, el tratamiento puede reanudarse tras la reducción progresiva de los corticosteroides. Si hay empeoramiento o no se produce mejoría a pesar del inicio de los corticosteroides, la dosis de corticosteroides debe aumentarse a 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, y el tratamiento debe suspenderse definitivamente.
	Neumonitis Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento. Iniciar los corticosteroides a una dosis de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.
Colitis (diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en las heces)	Diarrea o colitis Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento. Si persiste, manejar con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Cuando se produzca mejoría, el tratamiento puede reanudarse después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si fuese necesario. Si se produce empeoramiento o no hay mejoría a pesar del inicio de los corticosteroides, la dosis de corticosteroides debe aumentarse a 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y el tratamiento debe suspenderse definitivamente.
	Diarrea o colitis Grado 3 (solo con nivolumab en monoterapia, no incluye la segunda fase de nivolumab en monoterapia después del tratamiento de combinación)	Suspender temporalmente el tratamiento. Iniciar los corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Cuando se produzca mejoría, puede reanudarse el tratamiento con nivolumab en monoterapia después de la reducción progresiva de los corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no se produce mejoría a pesar del inicio de los corticosteroides, el tratamiento con nivolumab en monoterapia debe suspenderse definitivamente.
	Diarrea o colitis Grado 3 (solo para el tratamiento de combinación o la segunda fase de tratamiento con nivolumab en monoterapia después del tratamiento de combinación) o Grado 4 (monoterapia y combinación)	Suspender definitivamente el tratamiento. Iniciar tratamiento con corticosteroides a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación recomendada del tratamiento (nivolumab o nivolumab + ipilimumab)
Hepatitis (elevaciones de los niveles séricos de transaminasas o bilirrubina total)	Elevación Grado 2 en las transaminasas o la bilirrubina total	Suspender temporalmente el tratamiento. Las elevaciones persistentes de los valores de laboratorio deben manejarse con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Cuando se produzca mejoría, puede reanudarse el tratamiento con nivolumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si fuese necesario. Si se produce empeoramiento o no se produce mejoría a pesar del inicio de los corticosteroides, la dosis de corticosteroides debe aumentarse a 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y debe suspenderse definitivamente el tratamiento.
	Elevaciones Grado 3 ó 4 de las transaminasas o la bilirrubina total	Suspender definitivamente el tratamiento. Iniciar corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente
Piel (erupción, prurito, Síndrome de Stevens-Johnson [SJS], necrólisis epidémica tóxica [NET])	Erupción cutánea Grado 3	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas se resuelvan. La erupción cutánea grave debe manejarse con corticosteroides a dosis altas, de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente
	Erupción cutánea Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento. La erupción cutánea grave debe manejarse con corticosteroides a dosis altas de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente
	SSJ o NET	Si se sospecha SSJ o NET, suspender el tratamiento y enviar al paciente a una unidad especializada para valoración y tratamiento. Si el paciente tiene SSJ o NET confirmada, suspender definitivamente el tratamiento.
Nefritis e insuficiencia renal (elevación asintomática de la creatinina sérica)	Elevación de la creatinina sérica Grado 2 ó 3	Suspender temporalmente el tratamiento. Iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Tras la mejoría, el tratamiento puede reanudarse después de la reducción progresiva de los corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no hay mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, la dosis de corticosteroides debe aumentarse a 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y el tratamiento debe suspenderse definitivamente.
	Elevación de la creatinina sérica Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento. Iniciar corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación recomendada del tratamiento (nivolumab o nivolumab + ipilimumab)	
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal incluyendo insuficiencia suprarrenal secundaria, hipofisitis incluyendo hipopituitarismo, diabetes, cetoacidosis diabética)	Hipotiroidismo Grado 2 o 3	Suspender temporalmente el tratamiento	Iniciar el tratamiento con hormona tiroidea según sea necesario. Debe continuar la monitorización de la función tiroidea para asegurar que se está utilizando una reposición hormonal adecuada.
	Hipotiroidismo Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
	Hipertiroidismo Grado 2 o 3	Suspender temporalmente el tratamiento	Iniciar medicación anti tiroidea según sea necesario. Valorar iniciar los corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente si se sospecha inflamación aguda del tiroides. Tras la mejoría, (acontecimientos Grado 2 o 3) el tratamiento puede reanudarse después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario.
	Hipertiroidismo Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
	Insuficiencia suprarrenal Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento	Debe iniciarse la reposición fisiológica de corticosteroides según sea necesario. Debe continuar la monitorización de la función suprarrenal y de los niveles hormonales para garantizar que se utiliza la reposición adecuada de corticosteroides.
	Insuficiencia suprarrenal Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
	Hipofisitis Grado 2 o 3	Suspender temporalmente el tratamiento	Iniciar la reposición hormonal según sea necesario. Valorar el inicio de corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente si se sospecha inflamación aguda de la hipófisis. Cuando se produzca mejoría (acontecimientos Grado 2 o 3), puede reanudarse el tratamiento después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario. Debe continuar la monitorización de la función hipofisaria y los niveles de hormonas para garantizar que se utiliza una reposición hormonal adecuada.
	Hipofisitis Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
	Diabetes Grado 3	Suspender temporalmente el tratamiento	Iniciar tratamiento sustitutivo con insulina según sea necesario. La monitorización de la glucemia debe continuar para asegurar que se utiliza una reposición apropiada de insulina.
	Diabetes Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
Otras reacciones			
Reacciones a la perfusión	Reacción a la perfusión leve o moderada	Vigilar estrechamente la administración del tratamiento y usar pre medicación de acuerdo con las directrices de tratamiento locales para la profilaxis de las reacciones a la perfusión.	
	Reacción a la perfusión grave o potencialmente mortal	Debe suspenderse el tratamiento y debe administrarse tratamiento médico adecuado.	

Definición de grados de acuerdo con los CTCAE del NCI, v. 4

Definición de grados de acuerdo con los Criterios de terminología común para los acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Neumonitis	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Sintomático; indicada intervención médica; limita las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales	Síntomas graves; limita las AVD de autocuidado; está indicado el oxígeno	Compromiso respiratorio potencialmente mortal; está indicada la intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Muerte
Colitis	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Dolor abdominal; moco o sangre en las heces	Dolor abdominal grave; cambio en el hábito intestinal; está indicada intervención médica; signos peritoneales	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Trastornos hepatobiliares	Asintomático o síntomas leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Moderado; indicada intervención mínima, local o no invasiva; limita las AVD instrumentales adecuadas a la edad	Grave o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; está indicada la hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente; incapacitante; limita las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Aumento de la ALT/AST	> LSN - 3,0 x LSN	>3,0 - 5,0 x LSN	>5,0 - 20,0 x LSN	>20,0 x LSN	
Aumento de la bilirrubina	> LSN - 1,5 x LSN	>1,5 - 3,0 x LSN	>3,0 - 10,0 x LSN	>10,0 x LSN	
Síndrome de Stevens-Johnson			Desprendimiento cutáneo que cubre <10% de la superficie corporal (SC) con signos asociados (p. ej., eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de la membrana mucosa)	Desprendimiento cutáneo que cubre 10-30 % de la SC con signos asociados (p. ej., eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de la membrana mucosa)	Muerte
Erupción acneiforme	Pápulas y/o pústulas que cubren <10% de la SC; que pueden asociarse o no con síntomas de prurito o dolor a la palpación	Pápulas y/o pústulas que cubren el 10 - 30% de la SC, que pueden asociarse o no a síntomas de prurito o dolor a la palpación; asociadas a impacto psicosocial; limita las AVD instrumentales	Pápulas y/o pústulas que cubren >30% de la SC, que pueden asociarse o no a síntomas de prurito o dolor a la palpación; limita las AVD de autocuidado; asociadas a superinfección local con indicación de antibióticos orales	Pápulas y/o pústulas que cubren cualquier % de la SC, que pueden asociarse o no a síntomas de prurito o dolor a la palpación y se asocian a amplia superinfección con indicación de antibióticos I.V.; consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Necrólisis epidérmica tóxica				Desprendimiento de la piel que cubre ≥30% de la SC con síntomas asociados (p. ej., eritema, púrpura o desprendimiento epidérmico)	Muerte

Definición de grados de acuerdo con los Criterios de terminología común para los acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Elevación de la creatinina	>1 - 1,5 x valor basal; >LSN - 1,5 x LSN	>1,5 - 3,0 x valor basal; >1,5 - 3,0 x LSN	>3,0 valor basal; >3,0 - 6,0 x LSN	>6,0 x LSN	
Trastornos renales y urinarios	Asintomático o síntomas leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Moderado, indicada intervención local o no invasiva; limitación de las AVD instrumentales	Grave o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; está indicada hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; incapacitante; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Hipertiroidismo	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicado el tratamiento de supresión tiroidea; limitación de las AVD instrumentales	Sintomático; está indicado el tratamiento de supresión tiroidea; limitación de las AVD instrumentales	Síntomas graves; limitación de las AVD de autocuidado; indicada hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Hipotiroidismo	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Sintomático; está indicado el tratamiento de sustitución tiroidea; limitación de las AVD instrumentales	Síntomas graves; limitación de las AVD de autocuidado; está indicada hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Hipofisitis (trastornos endocrinos en general)	Asintomático o síntomas leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención	Moderado; está indicada intervención mínima, local o no invasiva; limitación de las AVD instrumentales apropiadas para la edad	Grave o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; está indicada hospitalización o prolongación de hospitalización existente; incapacitante; limitación de las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Insuficiencia suprarrenal	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada la intervención médica	Síntomas moderados; está indicada la intervención médica	Síntomas graves; está indicada la hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; está indicada intervención urgente	Muerte
Diabetes mellitus (hiperglucemia)	Valor de glucosa en ayunas >LSN - 160 mg/dl; Valor de glucosa en ayunas >LSN - 8,9 mmol/l	Valor de glucosa en ayunas >160 - 250 mg/dl; Valor de glucosa en ayunas >8,9 - 13,9 mmol/l	>250 - 500 mg/dl; >13,9 - 27,8 mmol/l; está indicada la hospitalización	>500 mg/dl; >27,8 mmol/l; consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Acidosis	pH <normal, pero ≥7,3		pH <7,3	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas

Las siguientes RAI se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab, en monoterapia o en combinación con ipilimumab, en ensayos clínicos con diferentes dosis y diferentes tipos de tumores¹.

- Pancreatitis
 - Uveítis
 - Desmielinización
 - Neuropatía autoinmune (incluidas las paresias de los nervios facial y del VI par craneal o del nervio motor ocular externo)
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Síndrome miasténico
 - Encefalitis
 - Gastritis
 - Sarcoidosis
 - Duodenitis
- ☞ Raramente se han notificado casos de miotoxicidad (miositis, miocarditis, y rhabdomiolisis), algunos de ellos con desenlace mortal, con nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miotoxicidad, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia y el paciente se debe derivar a un especialista para su evaluación y tratamiento sin retraso. Teniendo en cuenta la gravedad de la miotoxicidad, nivolumab, o nivolumab en combinación con ipilimumab, se debe suspender temporal o definitivamente, y se debe instaurar el tratamiento adecuado.
- ☞ Tras la comercialización se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- ☞ Tras la comercialización se han notificado casos de rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de este tipo de trasplantes. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Tal y como ya se ha indicado anteriormente:

- En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, debe realizarse evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar causas alternativas.
- De acuerdo con la intensidad de la reacción adversa, nivolumab debe suspenderse y deben administrarse corticosteroides.
- En cuanto se observe mejoría, puede reanudarse nivolumab después de la reducción gradual de los corticosteroides.
- Nivolumab debe suspenderse de forma permanente en caso de cualquier reacción adversa grave inmunorrelacionada que recorra o sea potencialmente mortal.

Possible riesgo de complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico en Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

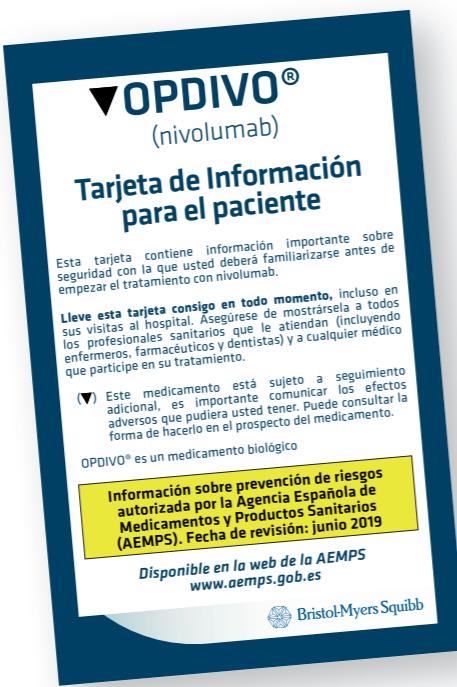
Los resultados preliminares del seguimiento de pacientes con LHc sometidos a TPH alogénico después de la exposición previa a nivolumab, mostraron un número de casos de enfermedad aguda injerto contra huésped (EICH) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) mayor de lo esperado. Hasta que se disponga de más datos, deben valorarse caso por caso los posibles beneficios del TPH alogénico y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante.

Durante la fase poscomercialización se han notificado casos de inicio rápido y graves de EICH (algunos de ellos con resultado mortal) en pacientes tratados con nivolumab después de un TPH alogénico. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de EICH grave y de muerte en pacientes que tuvieron un TPH alogénico previo, principalmente en aquellos con antecedentes de EICH. En estos pacientes, se debe valorar el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al posible riesgo.

Tarjeta de información para el paciente

Es importante que distribuya la Tarjeta de información a cualquier paciente que reciba nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab, la tarjeta se distribuirá tanto la primera vez como en cada visita. Puede usar dicha Tarjeta para comentar con el paciente el tratamiento y los riesgos relacionados con el mismo.

La Tarjeta, está diseñada para ayudar a los pacientes a conocer su tratamiento y a enseñarles cómo actuar si experimentan reacciones adversas. Por favor cumpliméntela con sus datos antes de entregársela al paciente y no olvide indicarle que la lleve consigo en todo momento.



Lista de comprobación para la visita del paciente (primera o siguientes)

PRIMERA VISITA

- Comentar el tratamiento con el paciente, llenar la Tarjeta de información e indicarle que la lleve en todo momento
- Informar al paciente para que no se trate sus propios síntomas y para que solicite atención médica si se produjera o empeorara cualquier reacción adversa
- Informar al paciente de que puede experimentar crecimiento de tumores existentes o desarrollar nuevos tumores y que eso no significa que el tratamiento sea ineficaz
- Hacer la comprobación adecuada: consulte la página 2 de esta guía y consulte la ficha técnica de OPDIVO®
- Compruebe los signos y síntomas de problemas que estén en las secciones de *Advertencias y Precauciones o Contraindicaciones* en la Ficha Técnica

CUALQUIER VISITA POSTERIOR

- Haga la comprobación adecuada: consulte la página 7 de esta guía y consulte la ficha técnica del medicamento
- Recuerde al paciente que no se trate sus propios síntomas
- Recuerde al paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si experimenta una reacción adversa, incluso si es leve
- Recuerde al paciente que el diagnóstico precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar la intensidad de las reacciones adversas y sus complicaciones asociadas

Bibliografía:

1. OPDIVO®. Ficha técnica.

Opdivo® es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company. ©2019 Bristol-Myers Squibb Company. Reservados todos los derechos.

Si requiere información adicional en relación a la utilización de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, puede contactar con el Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb en el número de teléfono 900 150 160 o a través de la siguiente dirección de correo electrónico: informacion.medica@bms.com.

1506EP1905129-01
Fecha de preparación: Julio 2019



Bristol-Myers Squibb

©2019 Bristol-Myers Squibb Company.
Reservados todos los derechos.