

Prospecto: información para el usuario

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión nivolumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que tenga siempre con usted, la "Tarjeta de información para el paciente" durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OPDIVO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OPDIVO
3. Cómo usar OPDIVO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OPDIVO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OPDIVO y para qué se utiliza

OPDIVO es un medicamento que se utiliza para tratar:

- melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel) en adultos
- melanoma tras resección completa en adultos (el tratamiento después de la cirugía se denomina terapia adyuvante)
- cáncer de pulmón no microcítico avanzado (un tipo de cáncer de pulmón) en adultos
- mesotelioma pleural maligno (un tipo de cáncer que afecta al revestimiento de los pulmones) en adultos
- carcinoma de células renales avanzado (cáncer de riñón avanzado) en adultos
- linfoma de Hodgkin clásico que ha reaparecido o que no ha respondido a tratamientos previos, incluyendo un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (un trasplante de sus propias células productoras de sangre) en adultos
- cáncer de cabeza y cuello avanzado en adultos
- carcinoma urotelial avanzado (cáncer de vejiga y del tracto urinario) en adultos
- carcinoma urotelial después de resección completa en adultos
- cáncer colorrectal avanzado (cáncer de colon o recto) en adultos
- cáncer de esófago avanzado (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) en adultos
- cáncer de esófago (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia seguida de cirugía en adultos
- adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado (cáncer de estómago o del tubo que une la boca con el estómago).

Contiene nivolumab como principio activo, que es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y atacar una sustancia diana específica que se encuentra en el cuerpo.

Nivolumab ataca y bloquea una proteína diana llamada receptor de muerte programada-1 (PD-1), que puede inhibir la actividad de las células T (un tipo de glóbulos blancos de la sangre que forman parte del sistema inmunitario, la defensa natural del organismo). Atacando a PD-1, nivolumab bloquea su acción y previene de la inhibición de sus células T. Esto ayuda a aumentar su actividad frente a las células del melanoma, del cáncer de pulmón, del cáncer de riñón, del linfoma, del cáncer de cabeza y

cuello, del cáncer de vejiga, del cáncer de colon o recto, del cáncer de estómago, del cáncer de esófago o del cáncer de la unión gastroesofágica.

OPDIVO se puede administrar en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos. Es importante que también lea el prospecto de los otros medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OPDIVO

No use OPDIVO

- si es **alérgico** a nivolumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 "Contenido del envase e información adicional"). En caso de duda **consulte a su médico**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar OPDIVO, ya que puede producir:

- **Problemas en su corazón** como una alteración en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco o un ritmo cardíaco anormal.
- **Problemas en sus pulmones** como dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser signos de inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial).
- **Diarrea** (heces acuosas, sueltas o blandas) o cualquier síntoma de **inflamación de los intestinos** (colitis), tales como dolor de estómago o presencia de moco o sangre en las heces.
- **Inflamación del hígado (hepatitis)**. Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cansancio.
- **Inflamación o problemas con sus riñones**. Los signos y síntomas pueden incluir pruebas de función renal anormales, disminución del volumen de orina.
- **Problemas con las glándulas productoras de hormonas** (como la hipófisis, la tiroides, las paratiroides y las suprarrenales) que pueden afectar al funcionamiento de estas glándulas. Los signos y síntomas de que estas glándulas no están funcionando adecuadamente, son fatiga (cansancio extremo), cambios de peso, dolor de cabeza, disminución de los niveles de calcio en sangre y alteraciones visuales.
- **Diabetes** incluido un problema grave, a veces potencialmente mortal, debido al ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética). Los síntomas pueden incluir sentirse más hambriento o sediento de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, cansancio o dificultad para pensar con claridad, aliento con olor dulce o afrutado, un sabor dulce o metálico en su boca o un olor diferente en su orina o sudor, sentirse enfermo o estar enfermo, dolor de estómago y respiración profunda o rápida.
- **Inflamación de la piel** que puede conducir a reacción cutánea grave (conocida como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson). Los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves pueden incluir erupción, picor y descamación de la piel (posiblemente mortal).
- **Inflamación de los músculos** como miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), miositis (inflamación de los músculos) y rabdomiolisis (rigidez en los músculos y articulaciones, espasmos musculares). Los signos y síntomas pueden incluir dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor torácico o fatiga grave.
- **Rechazo de trasplantes de órganos sólidos.**
- **Enfermedad del injerto contra huésped.**
- **Linfocitosis hemofagocítica**. Una enfermedad rara en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, por lo demás normales, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir un aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si éstos empeoraran. **No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos por su cuenta.** Su médico puede

- administrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir sus síntomas,
- detener la administración de la siguiente dosis de OPDIVO,
- suspender de forma permanente su tratamiento con OPDIVO.

Tenga en cuenta que estos signos y síntomas **a veces se producen de forma tardía** y podrían aparecer semanas o meses después de recibir su última dosis de tratamiento. Antes del tratamiento, su médico comprobará su estado de salud general. También se le realizarán **análisis de sangre** durante su tratamiento.

Compruebe con su médico antes de recibir OPDIVO si:

- tiene una **enfermedad autoinmune** (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células);
- tiene **melanoma ocular**;
- le han administrado previamente ipilimumab, otro medicamento para tratar el melanoma, y ha experimentado **efectos adversos graves** a consecuencia de ese medicamento;
- le han dicho que su **cáncer se ha extendido a su cerebro**;
- tiene antecedentes de **inflamación de los pulmones**;
- ha estado tomando **medicamentos que deprimen su sistema inmunitario**.

Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos, que usan progenitores hematopoyéticos de donante (allogénico) después del tratamiento con OPDIVO. Estas complicaciones pueden ser graves y pueden resultar mortales. Su médico controlará signos de complicaciones si usted ha tenido un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Niños y adolescentes

OPDIVO no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y OPDIVO

Antes de recibir OPDIVO informe a su médico si está tomando algún medicamento que suprima su sistema inmunitario, como corticosteroides, puesto que estos medicamentos pueden interferir con el efecto de OPDIVO. Sin embargo, una vez en tratamiento con OPDIVO, su médico, puede administrarle corticosteroides para reducir cualquier efecto adverso posible que pudiese tener durante su tratamiento y esto no impactará en el efecto del medicamento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. **No tome ningún otro medicamento** durante su tratamiento sin consultarlo primero con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico**.

No use OPDIVO si está embarazada, a menos que su médico se lo diga específicamente. Se desconocen los efectos de OPDIVO en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, nivolumab, pueda ocasionar daños fetales.

- Debe utilizar **un método anticonceptivo eficaz** mientras recibe tratamiento con OPDIVO y, como mínimo, hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de OPDIVO, en caso de que sea una mujer que se podría quedar embarazada.
- Si se queda embarazada mientras usa OPDIVO **informe a su médico**.

Se desconoce si OPDIVO pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante.

Pregunte a su médico si puede dar el pecho durante o después del tratamiento con OPDIVO.

Conducción y uso de máquinas

OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; no obstante, tenga precaución al realizar estas actividades, hasta que esté seguro de que OPDIVO no le afecta de forma negativa.

OPDIVO contiene sodio

Informe a su médico si está siguiendo una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de recibir OPDIVO. Este medicamento contiene 2,5 mg de sodio por ml de concentrado (principal componente de la sal de cocina/mesa) en cada ml de concentrado. OPDIVO contiene 10 mg de sodio por cada vial de 4 ml, 25 mg de sodio por cada vial de 10 ml, 30 mg de sodio por cada vial de 12 ml o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% o 3% respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

Usted también encontrará este mensaje clave del prospecto en la "tarjeta de información para el paciente", que le dará su médico. Es importante que tenga siempre con usted esta tarjeta de información para el paciente y se la muestre a su pareja o cuidadores.

3. Cómo usar OPDIVO

Cuánto OPDIVO se administra

Cuando se administra OPDIVO sólo, la dosis recomendada es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas dependiendo de la indicación.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de piel, la dosis recomendada de OPDIVO es 1 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de colon o recto avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con cabozantinib para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas.

Dependiendo de su dosis, la cantidad adecuada de OPDIVO podría diluirse antes de su uso con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). Es posible que sea necesario más de un vial de OPDIVO para obtener la dosis necesaria.

Cómo se administra OPDIVO

Usted recibirá tratamiento con OPDIVO en un hospital o una clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

OPDIVO se le administrará en forma de perfusión (un gotero) en una vena (por vía intravenosa) durante un periodo de tiempo de 30 o 60 minutos, cada 2 ó 4 semanas, dependiendo de la dosis que reciba. Su médico seguirá administrándole OPDIVO mientras se beneficie de él o hasta que ya no tolere el tratamiento.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab, para el tratamiento del cáncer de piel, del cáncer de riñón avanzado o del cáncer de colon o recto avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, se le administrará en forma de perfusión durante un periodo de tiempo de 30 o 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 2 o 3 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 3 semanas o cada 2 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con cabozantinib, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos o 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Si olvidó usar OPDIVO

Es muy importante que acuda a todas sus citas para recibir OPDIVO. Si falta a alguna de ellas, pregunte a su médico cuándo se puede programar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con OPDIVO

La interrupción de su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con OPDIVO a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento o el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos, primero se le administrará OPDIVO seguido del otro medicamento.

Por favor, consulte el prospecto de los otros medicamentos anti-cancerosos para entender el uso de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre ellos, por favor consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico los comentará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Sea consciente de la importancia de los síntomas de inflamación. OPDIVO actúa sobre su sistema inmunitario y podría causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. La inflamación podría causar un daño grave a su cuerpo y algunas condiciones inflamatorias podrían suponer una amenaza para la vida y necesitaría tratamiento o la retirada de OPDIVO.

Se han notificado los siguientes efectos adversos **con OPDIVO solo**:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Niveles de azúcar en la sangre altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia)
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor de estómago
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre, edema (hinchazón)
- Disminución del apetito
- Cefalea
- Falta de aliento (disnea), tos
- Dolor en los músculos, huesos (dolor musculoesquelético) y articulaciones (artralgia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento, incluyendo reacción alérgica que puede ser mortal
- Disminución de la función de la glándula tiroides (que puede provocar cansancio o aumento de peso), aumento de la función de la glándula tiroides (que puede producir un aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida de peso), hinchazón de la glándula tiroides
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar, líquido alrededor de los pulmones
- Inflamación de los intestinos (colitis), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), boca seca

- Cambio del color de la piel en parches (vitíligo), piel seca, enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, urticaria (picor, erupción abultada)
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Dolor, dolor en el pecho
- Visión borrosa, ojos secos
- Deshidratación, disminución del peso corporal
- Latido cardíaco rápido
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre
- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), baja actividad de funcionamiento (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, diabetes
- Aumento del nivel de ácido en la sangre
- Nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía), inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a si mismo que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune)
- Inflamación del músculo cardíaco
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)
- Inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos), ritmo cardíaco anormal, cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco
- Líquido en los pulmones
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación del estómago (gastritis)
- Inflamación del hígado (hepatitis), obstrucción de los conductos biliares
- Enfermedad cutánea con zonas abultadas de piel roja, con frecuencia con escamas plateadas (psoriasis), condición de la piel de la cara donde la nariz y las mejillas están enrojecidas de forma inusual (rosácea), condición grave de la piel que causa enrojecimiento, con frecuencia manchas que pican, similares a la erupción del sarampión que comienza en las extremidades y a veces en la cara y en el resto del cuerpo (eritema multiforme)
- Inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- Enfermedades crónicas asociadas con una acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Una enfermedad que causa inflamación o aumento de los nódulos linfáticos (linfadenitis de Kikuchi)
- Ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética)
- Inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain - Barré); pérdida de la vaina protectora de los nervios (desmielinización); una condición en la que los músculos se debilitan y se cansan fácilmente (síndrome miasténico)
- Inflamación en el cerebro
- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Úlceras en el intestino delgado
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson)
- Enfermedad en la que el sistema inmune ataca a las glándulas que producen la humedad para el cuerpo, tales como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), dolor en los músculos, sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y articulaciones, espasmo muscular (rabdomiolisis)

- Inflamación del riñón
- Inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles):

- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por altos niveles de potasio y fosfato y bajos niveles de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral)
- Una alteración inflamatoria (más probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso u otros trastornos del liquen)
- Una condición donde el sistema inmunológico produce demasiadas células que combaten infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden causar varios síntomas (llamada linfocitosis hematofagocítica)

Se han notificado los siguientes efectos adversos **con OPDIVO en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos** (la frecuencia y gravedad de los efectos adversos puede variar con la combinación de medicamentos anti-cancerosos recibida):

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones del tracto respiratorio superior, infección pulmonar grave (neumonía)
- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar cansancio o aumento de peso), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida de peso), niveles de azúcar en la sangre altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia)
- Disminución del apetito, disminución del peso corporal, disminución de los niveles de albúmina en sangre, alteración del sentido del gusto
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), dolor de cabeza, mareo
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Sonido de habla anormal (disfonía)
- Falta de aliento (disnea), tos
- Inflamación de los intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor de estómago, úlceras en la boca y herpes (estomatitis)
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor, dolor de las manos o de las plantas de los pies; erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, piel seca, hormigueo y sensibilidad que se convierte en enrojecimiento simétrico, hinchazón y dolor principalmente en la palma de la mano y la planta del pie (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)
- Dolor en las articulaciones (artralgia), dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético), espasmo muscular
- Exceso de proteína en la orina
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre, edema (hinchazón)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Bronquitis, inflamación del ojo (conjuntivitis)
- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre, disminución de los neutrófilos con fiebre
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento

- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), disminución de la actividad (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, hinchazón de la glándula tiroides, diabetes
- Deshidratación, disminución de los niveles de fosfatos en sangre
- Sensación de entumecimiento y hormigueo (parestesia), escuchar un sonido persistente en su oído cuando no existe sonido (tinnitus)
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento), visión borrosa, ojo seco
- Latido cardíaco rápido, ritmo cardíaco anormal, inflamación del músculo cardíaco
- Formación de un coágulo de sangre dentro de un vaso sanguíneo (trombosis)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), líquido en los pulmones, coágulos sanguíneos, sangrado de la nariz
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), boca seca, inflamación del estómago (gastritis), dolor oral, hemorroides (almorranas)
- Inflamación del hígado
- Cambio del color de la piel en parches (incluyendo vitiligo), enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, cambio del color del cabello, urticaria (erupción con picor), decoloración u oscurecimiento anormal de la piel (hiperpigmentación de la piel)
- Inflamación de las articulaciones (artritis), debilidad muscular, músculos doloridos
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor torácico, escalofríos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Enfermedades crónicas asociadas con la acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más comúnmente en los pulmones (sarcoidosis)
- Aumento de los niveles de ácido en la sangre
- Ácido en la sangre producido por diabetes (cetoacidosis diabética)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré); nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía); inflamación de los nervios; pie caído (parálisis del nervio peroneo); inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo, que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia grave o síndrome)
- Inflamación en el cerebro
- Cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, latido cardíaco lento
- Perforación intestinal, inflamación del duodeno, sensación de ardor o dolor en la lengua (glosodinia)
- Enfermedad cutánea con zonas abultadas de piel roja, con frecuencia con escamas plateadas (psoriasis), enfermedad grave de la piel que causa manchas rojas, a menudo con picor, similares a la erupción del sarampión, que comienza en las extremidades y a veces en la cara y el resto del cuerpo (eritema multiforme)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (síndrome de Stevens-Johnson)
- Enfermedad crónica de las articulaciones (espondiloartropatía), enfermedad en la cual el sistema inmunitario ataca las glándulas que producen la hidratación del cuerpo, tales como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y las articulaciones, espasmos musculares (rabdomiolisis), inflamación de los músculos causando dolor o rigidez (polimialgia reumática), daño óseo en la mandíbula, apertura anormal entre dos partes del cuerpo, como un órgano o vaso sanguíneo y otra estructura (fístula)
- Inflamación del riñón
- Inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles):

- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Un grupo de complicaciones metabólicas que se producen después del tratamiento del cáncer caracterizadas por niveles altos en sangre de potasio y fosfato, y niveles bajos en sangre de calcio (síndrome de lisis tumoral)
- Un trastorno inflamatorio (muy probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)
- Cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso u otros trastornos del liquen)
- Una enfermedad en la que el sistema inmunitario genera demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfohistiocitosis hemofagocítica)

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos más arriba, **informe a su médico inmediatamente**. No intente tratar estos síntomas con otros medicamentos por su cuenta.

Cambios en los resultados de los análisis de laboratorio

OPDIVO solo o en combinación puede provocar cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico, entre otros:

- Pruebas de función hepática anormales (aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa o fosfatasa alcalina, aumento de los niveles sanguíneos del producto de desecho bilirrubina)
- Pruebas de función renal anormales (aumento de la concentración de creatinina en sangre)
- Aumento del nivel de la enzima que rompe las grasas y de la enzima que rompe el almidón
- Aumento o disminución de la cantidad de calcio o potasio
- Aumento o disminución de los niveles de magnesio o sodio en la sangre
- Aumento de la cantidad de la hormona estimulante tiroidea
- Aumento de los niveles de triglicéridos en la sangre
- Aumento de los niveles de colesterol en la sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OPDIVO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar este medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 °C sin proteger de la luz hasta 48 horas.

No conserve la solución de perfusión no utilizada para un nuevo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OPDIVO

- El principio activo es nivolumab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab.

Cada vial contiene 40 mg (en 4 ml), 100 mg (en 10 ml), 120 mg (en 12 ml) o 240 mg (en 24 ml) de nivolumab.

- Los demás componentes son citrato sódico dihidratado, cloruro sódico (ver sección 2 "OPDIVO contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de OPDIVO y contenido del envase

OPDIVO concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido que puede contener algunas (pocas) partículas.

Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml, 1 vial de 10 ml, 1 vial de 12 ml o 1 vial de 24 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto: 09/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación y administración de OPDIVO

La preparación la debe realizar personal formado de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo que respecta a la asepsia.

Cálculo de la dosis

Puede ser necesario más de un vial de concentrado de OPDIVO para suministrar la dosis total al paciente.

Nivolumab en monoterapia:

La dosis prescrita para el paciente es 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal dependiendo de la indicación

Nivolumab en combinación con ipilimumab:

La **dosis prescrita** para el paciente se administra en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcular la dosis total a administrar.

- La **dosis total de nivolumab** en mg = el peso del paciente en kg × la dosis prescrita en mg/kg.
- El **volumen de concentrado de OPDIVO** para preparar la dosis (ml) = la dosis total en mg, dividida entre 10 (la concentración del concentrado de OPDIVO es 10 mg/ml).

Nivolumab en combinación con ipilimumab en mesotelioma pleural maligno:

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en cáncer de esófago avanzado:

La dosis prescrita para un paciente puede ser en base al peso corporal (3 mg/kg) o 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en cáncer de esófago avanzado:

La dosis prescrita para un paciente es 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago:

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg o 240 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia:

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con cabozantinib:

La dosis prescrita para un paciente es nivolumab 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal.

Preparación de la perfusión

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

OPDIVO se puede utilizar para la administración intravenosa:

- **sin dilución**, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada;
- o
- **tras su dilución** de acuerdo a las siguientes instrucciones:
 - la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml.
 - el volumen total de la perfusión no debe superar 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no superará los 4 ml, por kg de peso del paciente.
- OPDIVO concentrado se puede diluir con:
 - solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
 - solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

PASO 1

- Inspeccionar el concentrado de OPDIVO para la detección de partículas o cambios de color. No agitar el vial. El concentrado de OPDIVO es un líquido de transparente a opalescente, de

incoloro a amarillo pálido. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si contiene otras partículas que no sean unas pocas de translúcidas a blancas.

- Extraer el volumen necesario de concentrado de OPDIVO empleando una jeringa estéril adecuada.

PASO 2

- Transferir el concentrado a un frasco de vidrio estéril evacuado o envase para solución intravenosa (PVC o poliolefina).
- Si procede, diluir con el volumen preciso de solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado se puede pasar directamente a una bolsa pre-cargada que contiene el volumen adecuado de una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).
- Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual. No agitar.

Administración

La perfusión de OPDIVO no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso.

Administrar la perfusión de OPDIVO **por vía intravenosa durante un período de tiempo de 30 ó 60 minutos dependiendo de la dosis.**

La perfusión de OPDIVO no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Usar una vía de perfusión aparte para la perfusión.

Usar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

La perfusión de OPDIVO es compatible con:

- Contenedores de PVC
- Contenedores de poliolefina
- Frascos de vidrio
- Equipos de perfusión de PVC
- Filtro en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

Tras la administración de la dosis de nivolumab, purgar la vía con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Condiciones de conservación y periodo de validez

Vial sin abrir

OPDIVO se debe **conservar en nevera** (2 °C-8 °C). Los viales se deben mantener en el embalaje original para protegerlos de la luz. OPDIVO no se debe congelar.

El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 °C sin proteger de la luz hasta 48 horas.

No utilice OPDIVO después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Perfusión de OPDIVO

Se ha demostrado su estabilidad química y física desde el momento de su preparación, como se describe a continuación (los tiempos incluyen el período de administración):

Preparación de la perfusión	Estabilidad física y química durante su utilización	
	Almacenamiento de 2 °C a 8 °C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 °C) y expuesta a la luz ambiental
Perfusión sin diluir o diluida con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables	30 días	24 horas (del total de los 30 días de almacenamiento)
Diluida con 50 mg/ml (5%) de solución de glucosa para preparaciones inyectables.	7 días	8 horas (del total de 7 días de almacenamiento)

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada, con independencia del diluyente utilizado, se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su utilización y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar los 7 días entre 2 °C y 8 °C, u 8 horas (del total de los 7 días de almacenamiento) a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Debe garantizarse un manejo aséptico durante la preparación de la perfusión.

Eliminación

No conservar la solución de perfusión no utilizada para un nuevo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.