



APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).¹

- **Tratamento Adjuvante de Melanoma**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.¹

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos e **pediátricos (12 anos de idade ou mais)** com melanoma, estágio IIB e IIC, que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.¹

- **Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)**

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ressecável (tumores ≥ 4 cm ou nódulo positivo).²

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina como tratamento neoadjuvante, seguido de NIVDIREC® (nivolumabe) em monoterapia como tratamento adjuvante após ressecção cirúrgica é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP ressecável (tumores ≥ 4 cm ou nódulo positivo), e sem mutações EGFR ou rearranjos de ALK conhecidos.²

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK.²

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber NIVDIREC®.²

- **Carcinoma de Células Renais Avançado (CCR)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (CCR) avançado após terapia antiangiogênica prévia.³

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).³

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com cabozantinibe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado.³

- **Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.⁴

- **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CCECP)**

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

- **Carcinoma Urotelial (CU)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com quimioterapia à base de cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial irresssecável ou metastático.⁶

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado irresssecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.⁶

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com carcinoma urotelial músculo-invasivo (CUMI) que apresentam alto risco de recorrência após serem submetidos à ressecção radical do tumor.⁶

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)**

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

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCEE irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁷

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCEE irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁷

- **Tratamento adjuvante de Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados (CE, CJEG)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante do câncer esofágico (CE) ou câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante.^{7,10}

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável ou avançado.⁸

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

- **Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irressecável.⁹

- **Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico (CG, CJEG, ACE)**

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

- **Câncer colorretal (CRC)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos e **pediátricos com 12 anos ou mais** com câncer colorretal (CRC) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR).¹¹

¹CID C43 - Melanoma maligno da pele; ²CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão; ³CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal; ⁴CID C81 - Linfoma de Hodgkin; ⁵CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço; ⁶CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga; ⁷CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago; ⁸CID C22 - Carcinoma Hepatocelular; ⁹CID C45 - Mesotelioma pleural maligno; ¹⁰CID C16 – Neoplasia maligna do estômago, ¹¹CID C18 - Neoplasia maligna do cólon

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados a seguir.

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

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

Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-066

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego de BMS-936558 (nivolumabe) versus dacarbazina em pacientes com Melanoma irressecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01721772)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,42 IC de 99,79%. Mediana: não alcançada versus 10,8 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP, TRO.

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-037

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de BMS-936558 (nivolumabe) versus escolha do investigador em Melanoma avançado (irressecável ou metastático) em pacientes que progrediram após terapia com Anti-CTLA-4 (NCT01721746)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: TRO e SG. Resultado TRO: 31,7% versus 10,6% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: DdR e Tempo até a Resposta.

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-067

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego de nivolumabe monoterapia ou nivolumabe combinado com ipilimumabe versus ipilimumabe monoterapia em pacientes com Melanoma irressecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01844505)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: SLP e SG. Resultado SLP: RR=0,42 (IC de 95%). Mediana: 11,50 meses versus 2,89 meses. Resultado SG: RR=0,55 (IC de 98%). Mediana: não alcançada versus 19,98 meses. Principais desfechos secundários: TRO e DdR.

Código do Estudo: CA209-069

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, randomizado, duplo-cego de nivolumabe combinado com ipilimumabe versus ipilimumabe monoterapia em pacientes com Melanoma irressecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01927419)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado. Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses. Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.

- **Indicação:** Melanoma Ressecado (monoterapia), Terapia Adjuvante

Código do Estudo: CA209-238

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, Randomizado, duplo-cego de imunoterapia adjuvante com nivolumabe versus ipilimumabe após ressecção completa de Melanoma estádios IIIB/C ou IV com alto risco de recorrência

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLR. Resultado: RR=0,65 (IC de 97,56%).

Código do Estudo: CA209-76K

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-cego de Imunoterapia Adjuvante com Nivolumabe versus Placebo após Ressecção Completa de Melanoma Estádio IIB/C (NCT04099251)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLR. Resultado: RR = 0,42 (IC de 95%)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável (combinação com quimioterapia), Terapia Neoadjuvante

Código do Estudo: CA209-816

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina em pacientes com CPCNP em tratamento neoadjuvante (NCT02998528)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos primários (SLE e RPc): Resultado SLE: HR = 0,63 (IC de 97,38%). Mediana: 31,6 meses versus 20,8 (IC de 95%). Resultados RPc: Respostas= 24.0% versus 2.2% (95% CI); Diferença de RPc= 21.6 (99% CI); RPc=13.9 (99% CI)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável (combinação com quimioterapia, seguido de nivolumabe como monoterapia após ressecção cirúrgica), tratamento perioperatório

Código do Estudo: CA209-77T

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, duplo-cego, randomizado, de quimioterapia neoadjuvante em combinação com nivolumabe versus quimioterapia neoadjuvante em combinação com placebo, seguida de remoção cirúrgica e tratamento adjuvante com nivolumabe ou placebo para participantes com câncer de pulmão de células não pequenas ressecável em estágio II-IIIB (NCT04025879)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLE pela BICR. Resultado: HR = 0,58 (IC de 95%). Mediana: não alcançada vs 18,4 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SG, RPc, e RPM.

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas avançado ou metastático (combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-9LA

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina para tratamento de CPCNP avançado ou metastático de primeira linha (NCT03215706)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG Resultado: RR = 0,69 (IC de 96,71%). Mediana: 14,1 meses versus 10,7 (IC de 95%)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-057

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, aberto de nivolumabe vs. docetaxel em Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas não escamoso avançado ou metastático previamente tratado (NCT01673867)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,73 (IC de 95,92%). Mediana: 12,19 meses versus 9,36 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 19,2% versus 12,4% (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-017

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe vs. docetaxel em Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático previamente tratado (NCT01642004)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,59 (IC de 96,85%). Mediana: 9,2 meses versus 6,0 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP e TRO. Resultado TRO: 20,0% versus 8,8% (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Terceira Linha e Linhas Subsequentes

Código do Estudo: CA209-063

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, braço único de nivolumabe em pacientes Com Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático que receberam dois ou mais regimes de tratamento prévios (NCT01721759)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 14,5%. Principais desfechos secundários: DdR e Tempo para a Resposta. Desfechos exploratórios: SLP e SG. Resultado SLP: 1,87 meses (IC de 95%). Resultado SG: 8,21 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Renais Avançado (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-025

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe versus everolimo em pacientes com Carcinoma De Células Renais claras avançado ou metastático previamente tratados com terapia antiangiogênica (NCT01668784)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: Mediana: 25,0 meses versus 19,6 meses, RR=0,73 (p=0,0018). Principais desfechos secundários: TRO, SLP. Resultado TRO: 25,1% versus 5,4% (p<0,0001). Resultado SLP: 4,6 meses versus 4,4 meses (p=0,1135).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático, Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-214 - Risco alto ou intermediário (em combinação com ipilimumabe)

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe combinado com ipilimumabe versus sunitinibe monoterapia em pacientes com Carcinoma De Células Renais avançado ou metastático previamente não-tratados (NCT02231749)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: SG, TRO e SLP. Resultado SG: Mediana: não alcançada versus 27,0, RR=0,63 (p<0,0001). Resultado TRO: 41,6% versus 26,5% (p<0,0001). Resultado SLP: 11,6 meses versus 8,4 meses, RR=0,82 (p=0,03, não significativa pelo limiar pré-estabelecido).

Código do Estudo: CA209-9ER (em combinação com cabozantinibe)

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe combinado com cabozantinibe versus sunitinibe em participantes com Carcinoma De Células Renais avançado ou metastático sem tratamento anterior (NCT03141177)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLP. Resultado: 16,59 meses versus 8,31 meses, HR (IC de 95%) = 0,51 % (0,41-0,64) (valor p < 0,0001). Principais desfechos secundários: SG e TRO

- **Indicação:** Linfoma de Hodgkin Clássico (monoterapia), Terceira Linha

Código do Estudo: CA209-205

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, não-comparativo, de múltiplos-coortes, braço único, aberto de nivolumabe (BMS-936558) em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (NCT02181738)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 68% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: Duração de Resposta Objetiva (DRO), taxa e duração de Remissão Completa (RC) e Remissão Parcial (RP). Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.

Código do Estudo: CA209-039

Nome do Estudo: Estudo Fase 1/2 de múltiplos-coortes de nivolumabe monoterapia e regimes de combinação com nivolumabe em malignidades hematológicas recidivadas/ refratárias (NCT01592370)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 60% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: DRO, taxa e duração de RC e RP. Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço Recorrente ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-141

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe versus escolha do investigador em Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço recorrente ou metastático refratário à platina (NCT02105636)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,71 (IC de 95%). Mediana: 7,72 meses versus 5,06 meses. Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 13,3% versus 5,8% (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Irressecável ou Metastático (em combinação com quimioterapia à base de cisplatina), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-901 (Braço C e D)

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, aberto, randomizado de nivolumabe combinado com quimioterapia à base de cisplatina *versus* quimioterapia de tratamento padrão em participantes com Carcinoma Urotelial previamente não tratados, irressecável ou metastático (NCT03036098)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultados: Mediana (IC de 95%: de 21,7 meses (18,6, 26,4) versus 18,9 meses (14,7, 22,4). SLP. Resultados: Mediana (IC de 95%: de 7,92 meses (7,62, 9,49) *versus* 7,56 meses (6,05, 7,75), HR (CI de 95%) = 0,72 (0,59, 0,88) (valor de p = 0,0012).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Localmente Avançado Irressecável ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-275

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, braço único de nivolumabe (BMS-936558) em pacientes com Carcinoma Urotelial irressecável ou metastático que progrediram ou recorreram após tratamento à base de platina (NCT02387996)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 20% (IC de 95%: 15,4; 25,3). Principais desfechos secundários: SG e SLP. Resultado SG: Mediana: 8,6 meses (IC de 95%: 76,1; 11,3). Resultado SLP: Mediana 2,0 meses (IC de 95%: 1,9; 2,6)

Código do Estudo: CA209-032

Nome do Estudo: Estudo Fase 1/2, aberto de nivolumabe monoterapia ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em pacientes com Tumor Urotelial metastático (NCT01928394)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 24,4% (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 9,7 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo (monoterapia), Terapia Adjuvante

Código do Estudo: CA209-274

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de terapia adjuvante com nivolumabe versus placebo em pacientes adultos que foram submetidos à ressecção radical de Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo com origem na bexiga ou trato urinário superior (pelve renal ou ureter) e apresentavam alto risco de recorrência (NCT02632409)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe vs placebo): SLD (todos os sujeitos) Resultado: Mediana: 20.76 meses. IC de 95% (16,49-27,63) meses. Principais desfechos secundários em todo os sujeitos: SG (não atingido) e sobrevida livre de recorrência do trato não urotelial (NUTRFS). Resultado: Mediana: 22.93 meses. IC 95% (19,15-33,41) meses.

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (em combinação com ipilimumabe ou com fluorouracil e cisplatina), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-648

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina versus quimioterapia isolada, em pacientes com Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irresssecável, recorrente ou metastático, não tratado previamente (NCT03143153)

Desfechos e Resultados Resumidos: Nivolumabe em combinação com quimioterapia (fluorouracil e cisplatina): Desfecho primário: SG (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,54 (99,5% IC: 0,37, 0,80); Mediana (meses): 15,44 vs. 9,07 (IC de 95%). SLP (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,65 (98,5% IC: 0,46, 0,92); Mediana (meses): 6,93 vs. 4,44 (IC de 95%). Desfecho secundário principal: SG (todos os randomizados): HR = 0,74 (IC de 99,1%: 0,58, 0,96). Mediana (meses): 13,21 vs. 10,71 (IC de 95%).

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe: Desfecho primário: SG (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,64 (98,6% IC: 0,46, 0,90); Mediana (meses): 13,70 vs. 9,07 (IC de 95%). SLP (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 1,02 (98,5% IC: 0,73, 1,43). Mediana (meses): 4,04 vs. 4,44 (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG (todos os randomizados): HR = 0,78 (98,2% IC: 0,62, 0,98). Mediana (meses): 12,75 vs. 10,71 (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-473

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado (1:1), com braço comparador, aberto, em pacientes com Carcinoma Esofágico Espinocelular irresssecável avançado, recorrente ou metastático, refratário ou intolerante a pelo menos uma terapia prévia a base de platina e fluoropirimidina (NCT02569242)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado SG: 10,9% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP, TRO e DRO.

- **Indicação:** Tratamento Adjuvante de Câncer Esofágico e/ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados, após quimiorradioterapia

Código do Estudo: CA209-577

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, duplo cego, multicêntrico, de nivolumabe adjuvante ou placebo em indivíduos com Câncer Esofágico ou da Junção Gastroesofágica, ressecados após quimiorradioterapia (NCT02743494)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLD. Resultado: Mediana: 22,41 meses (IC 95%; 16,62, 34,00).

- **Indicação:** Carcinoma Hepatocelular (em combinação com ipilimumabe), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-9DW

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado, multicêntrico de nivolumabe em combinação com ipilimumabe comparado com sorafenibe ou lenvatinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com Carcinoma Hepatocelular Avançado (NCT04039607).

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,79 (IC de 95%). Mediana: 23,7 meses vs. 20,6 meses (IC de 95%). Principal desfecho secundário: TRO. Resultado: 36,1% vs. 13,2% (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Hepatocelular (em combinação com ipilimumabe), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-040 - (Coorte 4)

Nome do Estudo: Estudo de Fase 1/2, de escalonamento da dose, aberto, não comparativo de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe em indivíduos com Carcinoma Hepatocelular Avançado com ou sem hepatite viral crônica (NCT01658878)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 32,0% (IC de 95%: 19,5, 46,7). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 22,8 meses (IC de 95%: 9,43, NA).

- **Indicação:** Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (combinação), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-743

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus pemetrexede com cisplatina ou carboplatina como terapia de primeira linha em Mesotelioma Pleural Maligno irresssecável (NCT02899299)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,74 (0,60; 0,91) (IC de 96,6%); SG mediana = 18,1 vs. 14,1 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico

Código do Estudo: CA209-649

Nome do Estudo: Estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de Fase 3 de nivolumabe mais ipilimumabe ou nivolumabe em combinação com oxaliplatina mais fluoropirimidina versus oxaliplatina mais fluoropirimidina em indivíduos com Câncer Gástrico ou Câncer da Junção Gastroesofágica, avançado ou metastático, previamente não tratado (NCT02872116)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe + quimioterapia vs quimioterapia): SG (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: Mediana: 14,39 meses (IC de 95%) SLP (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: 7,69 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SG (todos os sujeitos randomizados). Resultado: Mediana: 13,83 meses (IC de 95%) SG (PD-L1 CPS $\geq$ 1). Resultado: Mediana: 13,96 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer colorretal

Código do Estudo: CA209-8HW

Nome do Estudo: Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia ou nivolumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR virgens de tratamento no cenário metastático (NCT04008030).

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia): SLP avaliada por BICR. Resultado: Mediana: não atingido (38,4, NE) vs 5,8 (4,4; 7,8) meses (IC de 95%), respectivamente. Desfechos adicionais: TRO por BICR, SG e DdR. Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe): SLP por BICR Resultado: Mediana: NA (53,8, NE) vs 39,3 (22,1, NE) (IC de 95%). Desfecho adicional: TRO Resultado: 71% vs. 58% IC de 95%).

Código do estudo: CA209-142

Nome do estudo: Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR que receberam quimioterapia combinada prévia à base de fluoropirimidina (NCT02060188)

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos: TRO por BICR Resultado: 60% (50, 69%) vs. 56% (45, 67%) (IC de 95%) e DdR Resultados: 77% vs. 74%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. O receptor de PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstra estar envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. A ligação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de antígenos e são expressos por

tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. O nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na redução do tamanho do tumor. A combinação de nivolumabe (anti-PD-1) e ipilimumabe (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhora da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

As informações sobre a imunogenicidade de nivolumabe e propriedades farmacocinéticas (incluindo a descrição dos efeitos do comprometimento renal e hepático sobre a depuração de nivolumabe) podem ser encontradas diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando nivolumabe é administrado em combinação, deve-se verificar a informação em bula dos outros agentes para terapia combinada antes do início do tratamento.

Nivolumabe e ipilimumabe estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com nivolumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. Nivolumabe em associação com ipilimumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe ou com nivolumabe em associação com ipilimumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

O nivolumabe está associado a reações adversas relacionadas ao aumento da atividade imunológica (reações adversas imunorelacionadas) (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

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

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia de nivolumabe. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

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

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

A descrição detalhada referente às advertências e precauções relativas às reações adversas imunorelacionadas listadas abaixo, incluindo maiores informações sobre a suspensão temporária ou permanente do produto e o manejo das reações adversas, pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

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

Pneumonite imunorelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (p. ex.: opacidades em vidro fosco focal, infiltrados irregulares), dispneia e hipóxia. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Colite imunorelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto à diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. A infecção/ reativação do citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroide. A investigação de infecções intestinais (incluindo CMV, outras etiologias virais, culturas, *Clostridium difficile*, óvulos e parasitas) deve ser realizada mediante presença de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras etiologias. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Hepatite imunorrelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações de transaminase e de bilirrubina total. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresentou aumento assintomático da creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias e mudanças na função tireoideana. Os pacientes podem apresentar fadiga, cefaleia, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais anormais e hipotensão ou sintomas inespecíficos que podem se assemelhar a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

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

Outras reações adversas imunorrelacionadas

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

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

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

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

O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com desfecho fatal, foram relatados no cenário de pós-comercialização em pacientes que

receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1 (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**). Casos de Síndrome de Sobreposição de Miocardite-Miosite-Miastenia Gravis (que se apresenta como uma sobreposição de duas ou todas as três condições), alguns com desfecho fatal, foram relatados com nivolumabe e nivolumabe em combinação com ipilimumabe. O reconhecimento precoce e o manejo agressivo são essenciais para tratar a morbidade e o risco de mortalidade associados.

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

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

Reações infusionais

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

Populações especiais

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

- *Melanoma*: pacientes com melanoma ocular/uveal.
- *Terapia adjuvante de melanoma ressecado*: Pacientes com doença autoimune prévia e qualquer condição necessitando de tratamento sistêmico com corticosteroides (≥ 10 mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma exceto por cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferon adjuvante anterior concluído ≥ 6 meses antes da randomização foram excluídos do estudo principal em melanoma adjuvante. Na ausência de dados,

nivolumabe deve ser usado com cuidado nessas populações após consideração cuidadosa do benefício/risco potencial de forma individual.

- *MPM*: pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, ou doença pulmonar intersticial.

- *CCR (nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe)*: pacientes com qualquer histórico clínico de metástases cerebrais ou metástases cerebrais concomitantes, doença autoimunológica ativa, ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos de estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Na ausência de dados clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser usado com cautela nessas populações após consideração cuidadosa do possível risco/benefício de forma individual.

- *CCR (nivolumabe em combinação com cabozantinibe)*: pacientes com quaisquer metástases cerebrais ativas, doença autoimunológica ativa, ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos dos estudos clínicos de nivolumabe em combinação com cabozantinibe (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Na ausência de dados clínicos de nivolumabe em combinação com cabozantinibe deve ser usado com cautela nessas populações após consideração cuidadosa do possível risco/benefício de forma individual.

Quando nivolumabe é administrado com cabozantinibe, maiores ocorrências no aumento na ALT e AST de Graus 3 e 4 foram relatadas em pacientes com CCR avançado (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Enzimas hepáticas devem ser monitoradas antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. As diretrizes de tratamento médico para ambos os medicamentos devem ser seguidas (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e a bula do produto de cabozantinibe).

- *LHc*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.

- *CCECP*: pacientes com capacidade funcional basal ≥ 2 ; pacientes com carcinoma de nasofaringe ou glândula salivar como sítio primário do tumor; e metástases cerebrais não tratadas.

- *Tratamento adjuvante de CUMI*: pacientes com status de capacidade funcional basal ECOG de base ≥ 2 (exceto pacientes com status de capacidade funcional basal ECOG de 2 que não receberam quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina e são considerados inelegíveis para quimioterapia adjuvante de cisplatina); evidência de doença após a cirurgia.

- *CU*: pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas.

- *CCEE (tratamento em primeira linha)*: pacientes com alto risco de sangramento ou fístula devido à aparente invasão tumoral a órgãos adjacentes ao tumor esofágico, metástase cerebral sintomática, doença autoimune ativa, uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores.

- *CCEE (tratamento em segunda linha)*: pacientes com invasão tumoral aparente em órgãos localizados adjacentes à doença esofágica (por exemplo: a aorta ou trato respiratório).

- *CG, CJEG, ACE*: pacientes com câncer positivo para receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (HER 2) conhecido; pacientes com capacidade funcional basal ≥ 2 ou com metástases não tratadas no sistema nervoso central.

- *Tratamento adjuvante de CE ou CJEG, completamente ressecados*: pacientes que não receberam quimiorradioterapia (QRT) concomitante previamente à cirurgia; pacientes sem evidência de doença patológica residual ou que possuem doença estágio IV ressecável.

- *Carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável (tratamento em primeira linha)*: pacientes que apresentavam pontuação de desempenho ECOG basal ≥ 2 antes do transplante hepático, doença hepática Child-Pugh C, histórico de metástases cerebrais concomitantes, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfeção ativa com HBV e HCV ou HBV e HDV doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo clínico em CHC. Os dados disponíveis em pacientes com CHC com Child-Pugh B são limitados. Na ausência de dados, nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser utilizado com cautela nessas populações após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício numa base individual.

Em CHC, um número maior de mortes dentro de 6 meses foi observado no tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação com lenvatinibe ou sorafenibe. Um risco aumentado de morte pode estar associado a características prognósticas desfavoráveis. Esse risco deve ser considerado antes de iniciar o tratamento de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com características prognósticas desfavoráveis.

- *CHC previamente tratado*: Pontuação de Child-Pugh diferente de A na triagem; coinfeção ativa com HBV/HCV ou HBV/HDV.

- *Tratamento neoadjuvante de CPCNP ressecável*: pacientes que receberam tratamento anticâncer prévio para doença ressecável, pacientes com mutações sensibilizantes de EGFR ou translocações de ALK.

- *Tratamento perioperatório de CPCNP ressecável (tratamento neoadjuvante e adjuvante)*: pacientes que receberam tratamento anticâncer prévio para doença ressecável, pacientes com mutações sensibilizantes EGFR ou rearranjos de ALK conhecidos, e pacientes com neuropatia periférica de grau 2 ou superior.

- *CPCNP em primeira linha*: os pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática, condições médicas que requeiram imunossupressão sistêmica, metástases cerebrais ativas (não tratadas), que receberam tratamento sistêmico prévio para doença avançada, ou com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK foram excluídos do estudo principal do tratamento do CPCNP em primeira linha (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

- *CPCNP após quimioterapia prévia*: os pacientes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos dos ensaios clínicos principais do CPCNP (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Na ausência de dados para pacientes com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, metástases cerebrais ativas e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, nivolumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, depois de uma avaliação criteriosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade

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

Gravidez

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

Categoria de Risco na Gravidez: C. Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Este medicamento contém 11,84 mg de sódio/frasco-ampola de 4 mL ou 27,05 mg de sódio/frasco-ampola de 10 mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Outras formas de interação - Imunossupressão sistêmica

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NIVDIREC® (nivolumabe) deve ser armazenado em geladeira (2°C e 8°C). Não congelar. Não agitar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz. Uma vez aberto, o medicamento deve ser preparado para infusão imediatamente.

Após preparo da infusão: A administração da infusão de NIVDIREC® deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada em geladeira (2°C e 8°C) por não mais que 24 horas e protegida da luz.

Validade: 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, proteger da luz e armazenar em geladeira (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Propriedades organolépticas e físicas: NIVDIREC® é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas partículas leves.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

Tabela 1: Dosagens recomendadas de NIVDIREC® como monoterapia

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Melanoma metastático ou irresssecável	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas localmente avançado ou metastático		
Carcinoma de Células Renais avançado		
Linfoma de Hodgkin clássico		
Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço		
Carcinoma Urotelial localmente avançado ou metastático		
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago		Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 1 ano
Tratamento adjuvante de Melanoma		
Tratamento adjuvante de Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo		Após completar 16 semanas de tratamento, administrar 480 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por até 1 ano de duração total do tratamento
Tratamento adjuvante de Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados		
Tratamento adjuvante de melanoma (pacientes adultos e	240 mg a cada 2 semanas*	

pediátricos com 12 anos ou mais e pesando ≥ 50 kg)	OU 480 mg a cada 4 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 1 ano
Tratamento adjuvante de melanoma (pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg)	3 mg/kg a cada 2 semanas* OU 6 mg/kg a cada 4 semanas*	

* Infusão intravenosa por 30 minutos.

Tabela 2: Dosagens recomendadas de NIVDIREC® em combinação com outros agentes (ipilimumabe/ quimioterapia/ ipilimumabe e quimioterapia)

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Melanoma metastático ou irresssecável	1 mg/kg* seguida por ipilimumabe 3 mg/kg* no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe OU 480 mg a cada 4 semanas* A primeira dose como agente único deve ser administrada 6 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma de Células Renais avançado	3 mg/kg* seguida por ipilimumabe 1 mg/kg* no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até

	A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe	progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	1 mg/kg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 3 mg/kg* no mesmo dia	Em combinação com ipilimumabe por no máximo 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas* CHC irressecável (primeira linha): A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe.	Após a conclusão de no máximo 4 doses da terapia de combinação, administrar na forma de agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
Mesotelioma Pleural Maligno	360 mg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas*	Em combinação com ipilimumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico	240 mg a cada 2 semanas* com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 2 semanas OU 360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 3 semanas	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	NIVDIREC®: até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos

(tratamento em primeira linha com NIVDIREC® em combinação com quimioterapia)	Administrar NIVDIREC® em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina	em pacientes sem progressão da doença. Quimioterapia: até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (tratamento em primeira linha com NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe)	3mg/kg a cada 2 semanas* OU 360mg a cada 3 semanas* Administrar NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe 1mg/kg a cada 6 semanas*	Em combinação com ipilimumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.
Tratamento neoadjuvante de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável	360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia dupla à base de platina no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 3 ciclos
Tratamento neoadjuvante e adjuvante de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas ressecável	Neoadjuvância: 360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia dupla à base de platina no mesmo dia a cada 3 semanas	Tratamento neoadjuvante de NIVDIREC® em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 4 ciclos, seguido de tratamento adjuvante de NIVDIREC® em monoterapia após cirurgia, até a progressão da doença, recorrência ou toxicidade inaceitável, por até 13 ciclos (1 ano).
	Adjuvância: 480 mg a cada 4 semanas*	
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas metastático	360 mg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas* e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas**	Em combinação com ipilimumabe até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença **o tratamento com quimioterapia baseada em

		platina é descontinuado após 2 ciclos
Carcinoma Urotelial irressecável ou metastático (tratamento em primeira linha em combinação com quimioterapia)	360 mg a cada 3 semanas* em combinação com quimioterapia à base de cisplatina administrada no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com quimioterapia à base de cisplatina por até 6 ciclos.
	240 mg a cada 2 semanas* ou 480 mg a cada 4 semanas	Após completar até 6 ciclos da combinação de terapia, administrar como agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos desde a primeira dose em pacientes sem a progressão da doença.
Câncer Colorretal (CRC) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microsatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR)	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 240 mg com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas*	Em combinação com ipilimumabe por no máximo 4 doses. Após completar as 4 doses de terapia em combinação, administrar como agente único.
	Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 3mg/kg com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas*	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos.
	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 240 mg a cada 2 semanas* ou 480 mg a cada 4 semanas*	
	Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 3mg/kg a cada 2 semanas* ou 6mg/kg a cada 4 semanas*	

* Infusão intravenosa por 30 minutos.

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

Tabela 3: Dosagens Recomendadas de NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Carcinoma de Células Renais avançado	240 mg a cada 2 semanas* em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral 1 (uma) vez ao dia OU 480 mg a cada 4 semanas* em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral 1 (uma) vez ao dia	Em combinação com cabozantinibe, NIVDIREC® deve ser continuado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou até 24 meses em pacientes sem progressão da doença.
		Cabozantinibe (40 mg uma vez ao dia) deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR na bula de cabozantinibe

*Infusão intravenosa por 30 minutos

Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados para NIVDIREC® como monoterapia ou em combinação com outros agentes terapêuticos. O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 4. As orientações detalhadas para o tratamento de reações adversas imunorrelacionadas estão descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. Quando nivolumabe for administrado em combinação, consulte a bula do produto do outro agente da terapia combinada em relação à dosagem.

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificações do Tratamento
----------------------------------	-----------	----------------------------

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Pneumonite imunorrelacionada	Pneumonite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Pneumonite Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Colite imunorrelacionada	Diarreia ou colite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 3 Nivolumabe monoterapia	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Nivolumabe + ipilimumabe	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Diarreia ou colite Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Hepatite imunorrelacionada	<i>Pacientes com</i>	
	<i>AST/ALT/bilirrubina basais normais</i>	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha
OBSERVAÇÃO: para pacientes com CCR tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe elevações nas enzimas hepáticas, consulte as diretrizes de dosagem após essa tabela.	Elevações Grau 2 em aminotransferases (AST e/ou ALT) ou bilirrubina total	em basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Pacientes com CHC com	
	AST/ALT dentro dos limites normais basais e no tratamento aumenta para > 3 basal e $\leq 10 \times \text{LSN}$ ou	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

	• AST/ALT > 1 e $\leq 3 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 5 $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 3 e $\leq 5 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 8 e $\leq 10 \times$ LSN	
	AST/ALT aumentada durante o tratamento para > 10 $\times$ LSN	Descontinuar o tratamento (independentemente da permanência da linha de base) ou elevação de bilirrubina total > 3 $\times$ LSN
Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas	Elevação de creatinina Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Elevação de creatinina Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Endocrinopatias imunorrelacionadas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído.
	Insuficiência adrenal Grau 2	O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
	Diabetes Grau 3	
	Hipotireoidismo Grau 4	
	Hipertireoidismo Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Hipofisite Grau 4	
	Insuficiência adrenal Grau 3 ou 4	
	Diabetes Grau 4	

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Erupção cutânea imunorrelacionada	Erupção cutânea Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender a(s) dose(s).
	Erupção cutânea Grau 4 SJS/TEN confirmada	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Miocardite imunorrelacionada	Miocardite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Re-tratamento pode ser considerado após recuperação.
	Miocardite Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos ou melhorados e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg ao dia de prednisona ou equivalente	Descontinuar o tratamento permanentemente.

Observação: Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer versão 4.0 (NCI-CTCAE v4). ^a Para a administração de nivolumabe em monoterapia após o tratamento de combinação, descontinuar permanentemente o tratamento em caso de diarreia ou colite de Grau 3. ^b A recomendação para o uso de terapia de reposição hormonal encontra-se na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com outros agentes terapêuticos devem ser permanentemente descontinuado para:

- Reações adversas de Grau 4 e reações adversas recorrentes de Grau 3.

- Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3 independentemente do manejo.

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

NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe em CCR

Para pacientes com CCR tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe, vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR (Tabela 4: Modificações recomendadas da dose de cabozantinibe para reações adversas) referente às modificações do tratamento na Bula do cabozantinibe.

Para elevações nas enzimas hepáticas, em pacientes com CCR sendo tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe:

- Se ALT ou AST > 3 vezes do limite superior normal (LSN) mas ≤ 10 vezes o LSN sem bilirrubina total concomitante ≥ 2 vezes o LSN, tanto NIVDIREC® quanto cabozantinibe devem ser suspensos até que essas reações adversas se recuperem para Graus 0-1. A terapia com corticosteroide pode ser considerada. A reintrodução com um único medicamento ou a reintrodução com ambos os medicamentos após a recuperação pode ser considerada. Se realizar a reintrodução com cabozantinibe, consulte a bula de cabozantinibe.
- Se ALT ou AST > 10 vezes o limite superior normal (LSN) ou > 3 vezes o LSN com bilirrubina total concomitante ≥ 2 vezes o LSN, tanto NIVDIREC® quanto cabozantinibe devem ser descontinuados permanentemente e a terapia com corticosteroide pode ser considerada.

Populações especiais

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de nivolumabe em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas, exceto em pacientes pediátricos de 12 anos de idade ou mais com melanoma e em combinação com ipilimumabe no tratamento de câncer colorretal.

Idosos

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

Os dados relativos em pacientes idosos (≥ 75 anos) com CCECP, melanoma adjuvante e CPCNP, e em pacientes com LHc (≥ 65 anos), são limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população. Os dados em pacientes idosos (≥ 75 anos) com MPM e CHC mostraram uma taxa superior de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas (MPM: 68% e 35% e CHC: 67% e 35%, respectivamente) em relação a todos os indivíduos que receberam nivolumabe em associação com ipilimumabe (MPM: 54% e 28% e CHC: 53% e 27%, respectivamente). Os dados de pacientes com CRC MSI-H ou dMMR mostraram uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com aqueles com < 65 anos que receberam a mesma combinação (42%). Também foi observada uma maior incidência de reações adversas de Grau 3

ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos ou mais tratados com a combinação nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam nivolumabe como agente único (41%). A incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 foi semelhante entre pacientes com 65 anos ou mais (41%) e aqueles com menos de 65 anos (45%) que receberam nivolumabe como agente único. Pacientes com 65 anos ou mais que receberam nivolumabe com ipilimumabe descontinuaram o tratamento devido a reações adversas em uma taxa maior (23%) em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam apenas nivolumabe (15%).

Comprometimento renal

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia de nivolumabe não foram estudadas em pacientes com comprometimento hepático grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais). Os dados de pacientes com comprometimento hepático grave são muito limitados para chegar a conclusões nestas populações. NIVDIREC® (nivolumabe) deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN e qualquer AST).

Método de administração

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

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

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

Quando administrado em associação com ipilimumabe e quimioterapia, NIVDIREC® deve ser administrado primeiro, seguido por ipilimumabe e depois pela quimioterapia, no mesmo dia. Utilizar bolsas de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Preparo e Administração

Cálculo da dose

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

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

Preparo da infusão

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

NIVDIREC® (nivolumabe) pode ser usado para administração intravenosa:

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

ETAPA 1

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

ETAPA 2

- Transfira o NIVDIREC® concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou uma bolsa intravenosa (PVC ou poliolefina).

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

Administração

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

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

A infusão de NIVDIREC® (nivolumabe) é compatível com:

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

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

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

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

Descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não é possível estimar a frequência com dados disponíveis de pós-comercialização). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Nivolumabe em monoterapia

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia (n=5018) estão apresentados a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em monoterapia:

Infecções e infestações: Muito comum: infecção do trato respiratório superior; Comum: pneumonia^a, bronquite

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos): Rara: linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)

Distúrbios do sistema linfático e do sangue: Incomum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (incluindo reação anafilática); Incomum: sarcoidose

Distúrbios endócrinos: Comum: hipotireoidismo, hipertireoidismo; Incomum: insuficiência adrenal^b, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite

Distúrbios de metabolismo e de nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação; Incomum: acidose metabólica

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: cefaleia; Comum: neuropatia periférica, tontura; Incomum: polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial); Rara: síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite^{a,c}

Distúrbios oculares: Comum: visão embaçada, olho seco; Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Comum: taquicardia; Incomum: arritmia (incluindo arritmia ventricular), fibrilação atrial, distúrbios de pericárdio^d, miocardite^{a,e}

Distúrbios vasculares: Comum: hipertensão; Incomum: vasculite

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Muito comum: dispneia^a, tosse; Comum: pneumonite^a, derrame pleural; Incomum: infiltração pulmonar

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: diarreia, náusea, constipação, dor abdominal, vômito; Comum: colite^a, estomatite, boca seca; Incomum: pancreatite, gastrite; Rara: úlcera duodenal

Distúrbios hepatobiliares: Incomum: hepatite; Rara: colestase

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^f, prurido; Comum: vitiligo, pele seca, eritema, alopecia; Incomum: eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária; Rara: necrólise epidérmica tóxica^{a,e}, Síndrome de Stevens-Johnson^a

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^g, artralgia; Comum: artrite; Incomum: polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite)^a; Rara: miopatia, rabdomiólise^{a,e}, síndrome de Sjogren

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo dano renal agudo)^a. Rara: nefrite túbulo-intersticial

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga, pirexia; Comum: dor, dor torácica, edema (incluindo edema periférico)

Investigações: Comum: redução de peso

^a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento. ^b Inclui insuficiência adrenal, insuficiência adrenocortical aguda e insuficiência adrenocortical secundária. ^c Inclui encefalite e encefalite límbica. ^d Distúrbios pericárdicos é um termo composto que inclui pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e síndrome de Dressler. ^e Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^f Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^g Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor vertebral.

O perfil de segurança global de nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma hepatocelular previamente tratados com sorafenibe (n=145) foi consistente com o perfil estabelecido em diferentes tipos de tumores para monoterapia com nivolumabe, com exceção de uma incidência maior de níveis de transaminases e bilirrubina elevados (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Anormalidades Laboratoriais**).

O perfil de segurança geral do nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático (n=343) foi consistente com o perfil estabelecido para nivolumabe em monoterapia para os diferentes tipos de tumores.

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

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=448 para melanoma; n=547 para CCR; n=49 para CHC previamente tratado; n=332 para CHC irressecável e n=622 para MPM e CCEE, n=119 para CRC metastático a partir da segunda linha de tratamento e n=200 para CRC metastático em primeira linha) são apresentadas na Tabela 5 e na lista a seguir.

Tabela 5: Reações Adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (melanoma, CCR, CHC e CRC)

	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma*	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR**	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC* previamente tratado*	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado**	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC em primeira linha
Infecções e infestações						
Muito comum						infecção do trato respiratório superior
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior				pneumonia, bronquite
Incomum	bronquite	bronquite, meningite asséptica			Infecção viral do trato respiratório superior	
Distúrbios do sistema linfático e do sangue						
Comum	eosinofilia		eosinofilia			eosinofilia
Incomum		eosinofilia				
Distúrbios do sistema imunológico						
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão		sarcoidose	reação relacionada à infusão, hipersensibilida de
Incomum	sarcoidose				hipersensibilida de	
Distúrbios endócrinos						
Muito comum	hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal	hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo , insuficiência adrenal
Comum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo , hipofisite, hipertireoidismo , tireoidite	insuficiência adrenal, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus	Hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite	hiperglicemia, insuficiência adrenal,	insuficiência adrenal, tireoidite hipofisite, distúrbio autoimune da tireoide, hipopituitarismo	Hipertireoidismo, hipofisite, diabetes mellitus tireoidite,
Incomum	cetoacidose diabética, diabetes mellitus	cetoacidose diabética, hipopituitarismo			insuficiência adrenocortical secundária	hipopituitarismo
Distúrbios de metabolismo e de nutrição						
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite		diminuição de apetite, hiperglicemia
Comum	desidratação	desidratação			diminuição de apetite, desidratação	
Incomum		acidose metabólica				
Distúrbios hepatobiliares						
Comum	hepatite	hepatite	hepatite		hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso						
Muito comum	cefaleia					cefaleia

Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)		cefaleia, neuropatia periférica, tontura	Tontura, neuropatia periférica, polineuropatia
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave			Encefalite, parestesia	encefalite imunomediada, miastenia gravis
Distúrbios oculares						
Comum	visão turva, uveíte	visão turva				
Incomum		uveíte			visão turva	
Distúrbios cardíacos						
Comum	taquicardia	taquicardia				
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , fibrilação atrial, miocardite ^{a,c}	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite				miocardite ^a
Distúrbios vasculares						
Comum	hipertensão	hipertensão	hipertensão			
Incomum					hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Muito comum	dispneia			tosse		Tosse, dispneia
Comum	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural	pneumonite ^a	pneumonite, dispneia	pneumonite ^a
Incomum	derrame pleural				tosse	
Distúrbios gastrintestinais						
Muito comum	colite ^a , diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	diarreia, vômito, náusea	diarreia, náusea	diarreia, dor abdominal, náusea	diarreia, náusea	diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação	colite, pancreatite	Dor abdominal, boca seca, dispepsia, colite, constipação, estomatite, vômito	boca seca, estomatite, colite, dispepsia
Incomum	perfuração intestinal ^a , gastrite, duodenite	gastrite			pancreatite	gastrite, pancreatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	Prurido, erupção cutânea ^b
Comum	vítiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	pele seca, urticária, eritema		Pele seca, alopecia, eritema	Pele seca, eritema, alopecia
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vítiligo, eritema multiforme,			psoríase	

		alopecia, psoríase				
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,c} Síndrome de Stevens- Johnson ^c					
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia				Artralgia, dor musculoesquel ética ^c
Comum	dor musculoesquel ética ^d	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	dor musculoesqueléti ca ^d , artralgia, miopatia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia, rigidez articular	artrite, miosite, fraqueza muscular
Incomum	espondiloartro patia, Síndrome de Sjogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,c} , rabdomiólise ^{a,c}	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise			artrite, miosite necrosante	polimialgia reumática, espasmos musculares
Distúrbios renais e urinários						
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)			lesão renal aguda	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomum	nefrite túbulo- intersticial	nefrite túbulo- intersticial				
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	fadiga, mal-estar	fadiga, pirexia, edema	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	doença semelhante à gripe, pirexia		doença semelhante à gripe, calafrios, edema facial, edema, dor	Dor, dor torácica, calafrios
Incomum	dor torácica				dor torácica	
Investigações						
Comum	redução de peso	redução de peso	redução de peso		redução de peso	redução de peso

* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em melanoma e CHC. ** nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em CCR e CRC. ^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^c Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

Reações adversas com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg (MPM e CCEE):

Infecções e infestações: Muito comum: pneumonia; Comum: infecção do trato respiratório superior

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo; Comum: hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus, tireoidite

Distúrbios de metabolismo e de nutrição: Muito comum: diminuição do apetite

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios do sistema nervoso: Incomum: encefalite

Distúrbios oculares: Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Incomum: miocardite

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Comum: pneumonite^a

Distúrbios gastrintestinais: Muito comum: diarreia, náusea, constipação; Comum: colite, pancreatite

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^b, prurido

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^c, Comum: artrite; Incomum: miosite

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga, pirexia

^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^c Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

CPCNP

Resumo de reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina (n=358) são apresentadas a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia*:

Infecções e infestações: Comum: conjuntivite, pneumonia, infecção do trato respiratório

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: Comum: neutropenia febril; Incomum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo; Comum: hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, tireoidite; Incomum: hipopituitarismo, hipoparatiroidismo

Distúrbios metabólicos e da nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação, hipoalbuminemia, hipofosfatemia

Distúrbios do sistema nervoso: Comum: neuropatia periférica, tontura; Incomum: polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia facial e do nervo abducente), encefalite

Distúrbios oculares: Comum: olho seco; Incomum: visão turva, episclerite

Distúrbios cardíacos: Incomum: taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia

Distúrbios vasculares: Incomum: hipertensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Comum: pneumonite, dispneia, tosse; Incomum: derrame pleural

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: náusea, diarreia, vômito; Comum: constipação, estomatite, dor abdominal, colite, boca seca, pancreatite

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^a, prurido; Comum: alopecia, pele seca, eritema, urticária; Incomum: psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo: Comum: dor musculoesquelética^b, artralgia, artrite; Incomum: fraqueza muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda); Incomum: nefrite

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga; Comum: pirexia, edema (incluindo edema periférico); Incomum: calafrios, dor torácica

Investigações: Comum: aumento do hormônio tireoestimulante; Incomum: aumento de gama-glutamilttransferase

* Nivolumabe a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe a cada 6 semanas e quimioterapia à base de platina a cada 2 ciclos, então seguidos por nivolumabe a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe a cada 6 semanas no CPCNP. ^a Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa e erupção medicamentosa. ^b Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, mialgia, dor cervical, dor em extremidade e dor vertebral.

Nivolumabe em combinação com quimioterapia

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina em CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante (n=176), nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido por nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável (n = 228), e nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE (n = 782),

assim como as reações relatadas para pacientes tratados com nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas em combinação com quimioterapia em primeira linha de CCEE (n=310) e pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia no tratamento de CU (n=304), são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Reações adversas com nivolumabe em combinação com quimioterapia

	Nivolumabe em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante do CPCNP ressecável	Nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido por nivolumabe após cirurgia em CPCNP ressecável	Nivolumabe em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE	Nivolumabe em combinação com quimioterapia para tratamento em 1L de CCEE	Nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU
Infecções e infestações					
Muito comum			infecção do trato respiratório superior	pneumonia	
Comum	infecção do trato respiratório superior, pneumonia	infecção do trato respiratório superior, pneumonia	pneumonia	infecção do trato respiratório superior	infecção do trato respiratório superior, pneumonia
Distúrbios do sistema linfático e do sangue					
Comum	neutropenia febril	neutropenia febril	neutropenia febril, eosinofilia	neutropenia febril	neutropenia febril
Incomum				eosinofilia	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico					
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos					
Muito Comum		hipotireoidismo			hipotireoidismo
Comum	hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipertireoidismo, insuficiência adrenal,	hipotireoidismo, hipertireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência	hipertireoidismo, diabetes mellitus

	o, diabetes mellitus, tireoidite	diabetes mellitus		adrenal, diabetes mellitus	
Incomum		hipopituitarismo	hipopituitarismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus	hipopituitarismo	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, tireoidite
Distúrbios de metabolismo e de nutrição					
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite
Comum	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	hipoalbuminemia, hipofosfatemia		hipoalbuminemia, hipofosfatemia	hipoalbuminemia
Distúrbios do sistema nervoso					
Muito comum	neuropatia periférica	neuropatia periférica	neuropatia periférica, cefaleia	neuropatia periférica	neuropatia periférica, cefaleia
Comum	cefaleia, tontura	cefaleia, tontura, parestesia	parestesia, tontura	cefaleia, tontura	tontura, parestesia
Incomum	parestesia	Síndrome de Guillain-Barré	Síndrome de Guillain-Barré	parestesia	
Distúrbios oculares					
Comum			olho seco, visão turva	olho seco, visão turva	olho seco
Incomum	olho seco	olho seco, visão turva	uveíte	uveíte	visão turva
Distúrbios cardíacos					
Comum	fibrilação atrial		taquicardia		fibrilação atrial, taquicardia
Incomum		miocardite	miocardite	taquicardia	
Distúrbios vasculares					
Comum	hipertensão, vasculite, trombose	hipertensão	trombose, hipertensão	trombose, hipertensão	hipertensão, trombose, vasculite,
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					

Muito comum		tosse, dispneia	tosse	tosse	
Comum	pneumonite, dispneia, tosse	pneumonite ^a	pneumonite ^a , dispneia	pneumonite, dispneia	tosse, dispneia, pneumonite
Distúrbios gastrintestinais					
Muito comum	náusea, constipação, vômito	constipação, náusea, diarreia, vômito	diarreia, estomatite, vômito, náusea, dor abdominal, constipação	náusea, constipação, estomatite, diarreia, vômito	náusea, constipação, vômito, diarreia, dor abdominal
Comum	diarreia, dor abdominal, estomatite, boca seca	dor abdominal, estomatite, colite	colite, boca seca	colite	estomatite, boca seca
Incomum		boca seca	pancreatite		colite, pancreatite
Distúrbios hepatobiliares					
Incomum			hepatite		hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Muito comum	erupção cutânea ^b , alopecia	erupção cutânea ^b , alopecia, prurido	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea ^b	erupção cutânea ^b , prurido, alopecia	erupção cutânea ^b , prurido
Comum	prurido, eritema	pele seca	prurido, hiperpigmentação da pele, alopecia, pele seca, eritema	pele seca, eritema	alopecia, pele seca, eritema
Incomum	pele seca	eritema		síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hiperpigmentação da pele	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Muito comum		dor musculoesquelética ^c , artralgia	dor musculoesquelética ^c	dor musculoesquelética ^c	dor musculoesquelética ^c , artralgia

Comum	dor musculoesquelética ^c , artralgia, fraqueza muscular	fraqueza muscular	artralgia, fraqueza muscular	artralgia	fraqueza muscular
Incomum				fraqueza muscular	
Distúrbios renais e urinários					
Muito comum					insuficiência renal
Comum	insuficiência renal	insuficiência renal	insuficiência renal	insuficiência renal	
Incomum		nefrite	nefrite		nefrite
Distúrbios gerais e condições do local de administração					
Muito comum	fadiga, mal-estar	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia
Comum	edema, pirexia	edema			
Investigações					
Muito comum			aumento da lipase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da amilase		aumento da amilase
Comum					aumento da lipase, aumento da fosfatase alcalina
Incomum	aumento da fosfatase alcalina	lipase aumentada			

^a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea nodular e erupção cutânea vesicular. ^c Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor musculoesquelética no peito, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor espinhal e desconforto musculoesquelético.

Nivolumabe em combinação com cabozantinibe

Quando nivolumabe for administrado em combinação com cabozantinibe, consulte as informações na bula de cabozantinibe antes do início do tratamento. Para informações adicionais sobre o perfil de segurança de cabozantinibe em monoterapia, consulte as Informações na bula de cabozantinibe.

Resumo de reações adversas

Reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg (n = 320) são apresentados a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em combinação com cabozantinibe:

Infecções e infestações: Muito comum: infecção do trato respiratório superior; Comum: pneumonia

Distúrbios do sangue e sistema linfático: Comum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática);

Incomum: reação de hipersensibilidade relacionada à infusão

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo, hipertireoidismo; Comum: insuficiência adrenal; Incomum: hipofisite, tireoidite

Distúrbios do metabolismo e nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: disgeusia, cefaleia, tontura; Comum: neuropatia periférica; Incomum: encefalite autoimune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica

Distúrbios do ouvido e labirinto: Comum: tinido

Distúrbios oculares: Comum: olho seco, visão turva; Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Comum: fibrilação atrial, taquicardia; Incomum: miocardite

Distúrbios vasculares: Muito comum: hipertensão; Comum: trombose^a

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Muito comum: dispneia, tosse, disfonia; Comum: pneumonite, embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: diarreia, vômito, náusea, constipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia; Comum: colite, gastrite, dor oral, boca seca, hemorroidas; Incomum: pancreatite, perfuração no intestino delgado^b, glossodínia

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Muito comum: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea^c, prurido; Comum: pele seca, alopecia, eritema, alteração na cor do cabelo; Incomum: psoríase, urticária

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^d, artralgia, espasmo muscular; Comum: artrite; Incomum: miopatia, osteonecrose da mandíbula, fístula

Distúrbios renais e urinários: Muito comum: proteinúria; Comum: insuficiência renal, lesão renal aguda; Incomum: nefrite

Distúrbios gerais e condições no local da administração: Muito comum: fadiga, pirexia, edema; Comum: dor, dor torácica

Investigações: Muito comum: redução de peso

^a Trombose é um termo composto que inclui trombose da veia porta, trombose da veia pulmonar, trombose pulmonar, trombose aórtica, trombose arterial, trombose venosa profunda, trombose da veia pélvica, trombose da veia cava, trombose venosa, trombose venosa no membro. ^b Casos fatais foram relatados. ^c Erupção cutânea é um termo composto que inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção morbiliforme, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea erupção. ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor na coluna.

Anormalidades Laboratoriais

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

A descrição detalhada das anormalidades laboratoriais, das reações adversas selecionadas (incluindo reações adversas imunorrelacionadas, reações à infusão e população pediátrica) e do resumo do perfil de segurança para nivolumabe em monoterapia e em combinação com ipilimumabe ou com outros agentes terapêuticos pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

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

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

10. SUPERDOSAGEM

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0180.0418

Produzido por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company - Manati, Porto Rico – EUA ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg – Alemanha

Embalado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company - Manati, Porto Rico – EUA

Importado e Registrado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO. USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/11/2025.



NIVDIREC_VPS_v02_OPv69