OPDIVO® SC
(nivolumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
120 mg/mL

Bula para o Profissional de Saúde

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP – CEP 04719-002
TEL: (11) 3882-2000 – CNPJ: 56.998.982/0001-07

BMS Confidential

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® SC (nivolumabe)

APRESENTAÇÃO

OPDIVO® SC (nivolumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para administração subcutânea na concentração de 120 mg/mL. É apresentado em frasco de 5 mL (600 mg) de uso único.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 120 mg de nivolumabe e os seguintes excipientes: sacarose, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, levometionina, polissorbato 80, ácido pentético, hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)* e água para injetáveis.

* Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) aumenta a permeabilidade do tecido subcutâneo ao despolimerizar temporariamente o hialuronano.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

OPDIVO® SC (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).[1]

OPDIVO® SC (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) após o tratamento com a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe.[1]

- **Tratamento Adjuvante de Melanoma**

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

OPDIVO® SC (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com melanoma, estadio IIB e IIC, que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.[1]

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

OPDIVO® SC (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]

OPDIVO® SC (nivolumabe) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina como tratamento neoadjuvante, seguido de OPDIVO® SC (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]

OPDIVO® SC (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 OPDIVO® SC.[2]

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

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

OPDIVO® SC (nivolumabe) em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável), após o tratamento com a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe.[3]

OPDIVO® SC (nivolumabe) em combinação com cabozantinibe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado.[3]

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

OPDIVO® SC (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.[4]

- **Carcinoma Urotelial (CU)**

OPDIVO® SC (nivolumabe), em combinação com quimioterapia à base de cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial irressecável ou metastático.[5]

OPDIVO® SC (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.[5]

OPDIVO® SC (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.[5]

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

OPDIVO® SC (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina.[6]

OPDIVO® SC (nivolumabe), em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 ≥ 1%.[6]

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

OPDIVO® SC (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.[6,8]

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

OPDIVO® SC (nivolumabe) em monoterapia é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável ou avançado, após o tratamento com a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe.[7]

OPDIVO® SC (nivolumabe) em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe, após o tratamento com a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe.[7]

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

OPDIVO® SC (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.[8]

- **Câncer Colorretal (CCR)**

OPDIVO® SC (nivolumabe) em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal (CCR) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR), após o tratamento com a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe.[9]

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência clínica com a formulação subcutânea de OPDIVO® SC

Os resultados das análises de farmacocinética baseadas em simulação mostraram que, em todos os tipos de tumores sólidos avaliados, os regimes de dosagem de nivolumabe subcutâneo (600 mg a cada 2 semanas, 900 mg a cada 3 semanas e 1.200 mg a cada 4 semanas) produziram exposições não inferiores (razão média geométrica > 1) às dos regimes de dosagem de nivolumabe intravenoso aprovados (240 mg a cada 2 semanas, 360 mg a cada 3 semanas e 480 mg a cada 4 semanas). As exposições médias geométricas também foram inferiores às do nivolumabe intravenoso 10 mg/kg a cada 2 semanas, um regime que demonstrou ser seguro em estudos clínicos. O perfil de segurança clínica do nivolumabe subcutâneo foi comparável ao do nivolumabe intravenoso.

Carcinoma de Células Renais (CCR) Previamente Tratado

Estudo de fase 3 randomizado, aberto vs. nivolumabe intravenoso (CA20967T)

A segurança e eficácia da formulação subcutânea de nivolumabe foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado e aberto em pacientes com CCR de células claras avançado ou metastático (CA20967T). Pacientes com 18 anos de idade ou mais com carcinoma de células renais avançado ou metastático confirmado histologicamente com um componente de células claras, incluindo aqueles com características sarcomatoides, e que não receberam mais do que 2 regimes de tratamento sistêmico anteriores foram randomizados para receber OPDIVO® SC 1.200 mg uma vez a cada 4 semanas por via subcutânea, ou nivolumabe 3 mg/kg uma vez a cada 2 semanas por via intravenosa. Pacientes com metástases sintomáticas não tratadas no sistema nervoso central (SNC); metástases leptomeníngeas; malignidades concomitantes que requerem tratamento ou histórico de malignidade anterior nos 2 anos anteriores; doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita; ou que receberam tratamento prévio com inibidor de *checkpoint* foram excluídos do estudo. Pacientes com metástases no SNC estáveis e assintomáticas que não necessitavam de

tratamento imediato eram elegíveis se não houvesse evidência de progressão nos 28 dias anteriores à administração da primeira dose do medicamento em estudo. Os fatores de estratificação para randomização foram peso (<80 kg vs ≥80 kg) e classificação de risco (risco favorável vs intermediário vs baixo) do *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). O objetivo primário do estudo foi demonstrar a não inferioridade da C_{avgd28} e C_{minss} sérica de nivolumabe para a administração subcutânea de OPDIVO® SC em relação à administração intravenosa de nivolumabe (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). O objetivo secundário do estudo foi demonstrar a não inferioridade da taxa de resposta global (TRO) para a administração subcutânea de OPDIVO® SC em relação à administração intravenosa de nivolumabe, conforme avaliado por Revisão Central Independente em Caráter Cego *(Blinded Independent Central Review* - BICR). Objetivos secundários adicionais incluíram avaliar a duração da resposta (DoR), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

Um total de 495 pacientes foram randomizados para receber OPDIVO® SC (n = 248) ou nivolumabe intravenoso (n = 247). A idade mediana era de 65 anos (faixa: 20 a 93), com 51% com ≥65 anos e 14% com ≥75 anos; 85% caucasianos, 0,8% asiáticos e 0,4% negros; e 68% eram do sexo masculino. Cinquenta e sete por cento dos pacientes pesavam <80 kg e 43% pesavam ≥80 kg. O status de desempenho de Karnofsky na linha basal foi de 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) ou 100 (39%). A distribuição de pacientes por categorias de risco do IMDC foi de 21% favorável, 62% intermediário e 17% baixo.

O CHECKMATE-67T demonstrou não inferioridade de OPDIVO® SC 1.200 mg administrado por via subcutânea em relação ao nivolumabe 3 mg/kg administrado por via intravenosa (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de Eficácia - CA20967T

	Nivolumabe subcutâneo (OPDIVO® SC)	**Nivolumabe intravenoso (OPDIVO®)**
TRO por BICR (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
IC de 95%[a]	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Estimativa da razão de risco de resposta objetiva (IC de 95%)[b, c]	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR[d] por BICR		
Mediana, meses (IC de 95%)[e]	13,57 (8,57; NE)	NA (15,7; NE)

NA = não atingida; NE = não estimável

[a] Intervalo de confiança com base no método de Clopper e Pearson.
[b] Estratificado por peso (<80 kg vs ≥ 80 kg) e grupo de risco do IMDC (favorável vs intermediário vs baixo).
[c] Razão de risco ajustada por estratos (nivolumabe subcutâneo em relação a nivolumabe intravenoso usando o método de Mantel-Haenszel).
[d] Análise descritiva.
[e] Mediana computada usando o método Kaplan-Meier.

Experiência clínica com a formulação intravenosa de OPDIVO®

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão e resultados dos estudos da experiência clínica com a formulação intravenosa de OPDIVO® 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#opdivo. 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A ligação de PD-L1 e PD-L2 (ligantes de PD-1), ao receptor de PD-1 encontrado em células T, inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. A superexpressão dos ligantes de PD-1 ocorre em alguns tumores e a sinalização por essa via pode contribuir para a inibição da vigilância imunológica de tumores por células T ativas. O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga ao receptor de PD-1 e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2, liberando a inibição da resposta imunológica mediada pela via PD-1, incluindo a resposta imunológica antitumoral. Em modelos de tumores de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na diminuição do crescimento tumoral.

Propriedades farmacodinâmicas

OPDIVO® SC contém o excipiente hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). O hialuronano é um polissacarídeo encontrado na matriz extracelular do tecido subcutâneo. Ele é despolimerizado naturalmente pela enzima hialuronidase. Ao contrário dos componentes estruturais estáveis da matriz intersticial, o hialuronano tem meia-vida de aproximadamente 0,5 dia. A hialuronidase humana aumenta a permeabilidade do tecido subcutâneo ao despolimerizar temporariamente o hialuronano. Nas doses administradas, a hialuronidase humana em OPDIVO® SC atua localmente. Os efeitos da hialuronidase são reversíveis e a permeabilidade do tecido subcutâneo é restaurada em 24 a 48 horas.

Relação Exposição-Resposta

A relação exposição-resposta e o curso de tempo da farmacodinâmica de OPDIVO® SC não foram completamente caracterizadas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do nivolumabe foi avaliada usando uma abordagem de PK populacional para OPDIVO® SC como agente único. A PK do nivolumabe foi estudada em uma dose de 1.200

mg administrada como múltiplas doses de OPDIVO® SC como solução para injeção subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

A concentração sérica média de nivolumabe ao longo de 28 dias (Cavgd28) mostrou não inferioridade (razão da média geométrica >1) do nivolumabe subcutâneo (77,4 µg/mL) em relação ao nivolumabe intravenoso (36,9 µg/mL), com uma razão média geométrica de 2,098 (IC de 90%: 2,001; 2,200). A concentração sérica mínima de nivolumabe no estado de equilíbrio (Cminss) mostrou não inferioridade do nivolumabe subcutâneo (122,2 µg/mL) em relação ao nivolumabe intravenoso (68,9 µg/mL), com uma razão média geométrica de 1,774 (IC de 90%: 1,633; 1,927).

Absorção

A constante da taxa de absorção média (Ka) e a biodisponibilidade (F) de OPDIVO® SC são 0,0123 hr-1 (ou 0,295 Dia-1) e 78,8%, respectivamente. As concentrações máximas ocorreram por volta de 6 dias.

Distribuição

A média geométrica (CV%) do volume de distribuição em estado de equilíbrio (Vss) é de 6,32 L (21,3%).

Eliminação

A depuração humana (CL) de OPDIVO® SC diminui ao longo do tempo, com uma redução máxima média dos valores de linha basal (CV%) de 24,6% (15,8%), resultando em uma média geométrica (CV%) da depuração no estado de equilíbrio (CLss) de 7,18 mL/h (52,3%) em pacientes com carcinoma de células renais; a diminuição na CLss não é considerada clinicamente relevante. A média geométrica (CV%) da meia-vida de eliminação (t1/2) é de 26,5 dias (32,1%).

Populações Especiais

Os seguintes fatores não tiveram nenhum efeito clinicamente importante sobre a biodisponibilidade de OPDIVO® SC: sexo e status de desempenho. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração de OPDIVO® SC: peso corporal (35 a 153 kg), sexo, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (24 a 124 mL/min/1,73 m^2) ou status de desempenho.

Comprometimento Renal

Nas análises PK populacionais para nivolumabe intravenoso, o efeito do comprometimento renal na CL do nivolumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve* (n=1399), moderado* (n=651) ou severo* (n=6) em comparação com pacientes com função renal normal* (n=1354). Não foi observada nenhuma diferença clinicamente importante na CL do nivolumabe entre os pacientes com comprometimento renal leve ou moderado e os pacientes com função renal

normal. Os dados de pacientes com comprometimento renal severo são muito limitados para se chegar a conclusões sobre essa população (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Comprometimento Renal**).

* Definições:

- Normal: TFG ≥ 90mL/min/1,73 m^2
- Leve: TFG < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m^2
- Moderado: TFG < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m^2
- Severo: TFG < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m^2

Comprometimento Hepático

Nas análises PK populacionais para nivolumabe intravenoso, o efeito do comprometimento hepático na CL do nivolumabe foi avaliado em pacientes com diferentes tipos de tumor (CPCNP, melanoma, CCR, CCECP, CU, câncer gástrico e Linfoma de Hodgkin) com comprometimento hepático leve* (n=351) e em pacientes com comprometimento hepático moderado* (n=10) em comparação com pacientes com função hepática normal* (n=3096). Não foi observada nenhuma diferença clinicamente importante na CL do nivolumabe entre os pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado e os pacientes com função hepática normal. Nivolumabe não foi investigado em pacientes com comprometimento hepático severo (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Comprometimento Hepático**).

* Definições de acordo com os critérios de disfunção hepática do Instituto Nacional do Câncer:

- Normal: bilirrubina total e AST ≤ LSN (Limite Superior da Normalidade)
- Leve: bilirrubina total > 1,0 a 1,5 vez o ULN ou AST > LSN
- Moderada: bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST
- Severa: bilirrubina total > 3 vezes o LSN e qualquer AST

Toxicologia animal

Nivolumabe foi bem tolerado por macacos *cynomolgus* quando administrado por via intravenosa, duas vezes por semana, até três meses e em doses até aproximadamente 35 vezes a exposição humana na dose clínica de 3 mg/kg com base na AUC.

Uma função central da via PD-1/PD-L1 é preservar a gestação mantendo a tolerância imunológica materna ao feto. Foi constatado que o bloqueio da sinalização de PD-L1 interrompe a tolerância ao feto e aumenta a perda fetal em modelos murinos de gestação. Os efeitos do nivolumabe no desenvolvimento pré e pós-natal foram avaliados em macacos que receberam nivolumabe duas vezes por semana a partir do início da organogênese no primeiro trimestre até o parto, em níveis de exposição entre 8 e 35 vezes maiores do que os observados com a dose clínica de 3 mg/kg de nivolumabe (com base na AUC). Nenhum efeito adverso relacionado ao tratamento na reprodução foi detectado durante os primeiros dois trimestres de gestação. A partir do terceiro trimestre, foram observados aumentos dose-dependentes nas perdas fetais e na mortalidade neonatal.

O restante da ninhada das fêmeas tratadas com nivolumabe sobreviveu até a terminação agendada sem sinais clínicos relacionados ao tratamento, alterações no desenvolvimento normal, efeitos sobre os pesos de órgãos ou alterações macroscópicas e microscópicas na patologia. Os resultados dos índices de crescimento, bem como dos parâmetros teratogênicos, neurocomportamentais, imunológicos e de patologia clínica ao longo do período de 6 meses pós-natal foram comparáveis aos do grupo de controle. No entanto, com base no mecanismo de ação, a exposição fetal a nivolumabe pode aumentar o risco de desenvolvimento de distúrbios imunorrelacionados ou alteração da resposta imunológica normal, e distúrbios imunorrelacionados foram relatados em camundongos sem expressão de PD-1.

A hialuronidase é encontrada na maioria dos tecidos do corpo humano. Dados não clínicos sobre a hialuronidase humana recombinante não revelam riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo desfechos farmacológicos de segurança. Estudos de toxicologia reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em camundongos com alta exposição sistêmica, mas não demonstraram potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações adversas imunorrelacionadas

Reações adversas imunorrelacionadas ocorreram com nivolumabe. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhorou ou se resolveu com o manejo apropriado, incluindo o início de corticosteroides e modificações do tratamento (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Modificações do Tratamento**). Reações adversas imunorrelacionadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses após a última dose) uma vez que uma reação adversa ao nivolumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia.

No caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, uma avaliação adequada deve ser realizada, a fim de confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na severidade da reação adversa, o nivolumabe deve ser suspenso e a administração de corticosteroides deve ser realizada. Caso seja utilizada imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa, uma redução gradual de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando houver melhora. Terapia imunossupressora sem corticosteroides deve ser adicionada caso haja agravamento ou caso não haja melhora apesar do uso de corticosteroides.

Nivolumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente estiver recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes recebendo terapia imunossupressora.

O nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado por qualquer reação adversa imunorrelacionada grave que apresentar recorrência e por qualquer reação adversa imunorrelacionada que ameaça a vida.

Pneumonite imunorrelacionada

Pneumonite ou doença pulmonar intersticial severa, incluindo casos fatais, foram observados no tratamento com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (p. ex.: opacidades focais em vidro fosco, filtrados difusos), dispneia e hipóxia. Etiologias infecciosas e relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), nivolumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do início de corticosteroides, a dose do corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Colite imunorrelacionada

Colite e diarreia severas foram observadas no tratamento com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto à diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Infecção/reativação por citomegalovírus (CMV) foi relatada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroides. Etiologias infecciosas e outras etiologias de diarreia devem ser excluídas, portanto, devem ser realizados testes laboratoriais apropriados e exames adicionais. Se o diagnóstico de colite imunorrelacionada refratária a corticosteroides for confirmado, deve-se considerar a adição de um agente imunossupressor alternativo à corticoterapia ou a substituição da corticoterapia.

Para diarreia ou colite de Grau 4, o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para diarreia ou colite de Grau 3, nivolumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Após a melhora, a

monoterapia com nivolumabe poderá ser reiniciada após a redução gradual dos corticosteroides. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroides, o nivolumabe deverá ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de Grau 2, o nivolumabe deve ser suspenso. Diarreia ou colite persistentes devem ser manejadas com corticosteroides a uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide, caso necessário. Caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do início de corticosteroides, a dose do corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite severa foi observada no tratamento com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Etiologias infecciosas e relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação de transaminases ou bilirrubina total de Grau 3 ou 4, o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para elevação de transaminases ou bilirrubina total de Grau 2, o nivolumabe deve ser suspenso. Elevações persistentes desses valores laboratoriais devem ser manejadas com corticosteroides a uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide, caso necessário. Caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do início de corticosteroides, a dose do corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionadas

Nefrite e disfunção renal severas foram observadas no tratamento com nivolumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite ou disfunção renal. A maioria dos pacientes apresenta aumentos assintomáticos na creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação da creatinina sérica de Grau 4, o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 1 a 2 mg/
kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para elevação da creatinina sérica de Grau 2 ou 3, o nivolumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados a uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do início de corticosteroides,

a dose do corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

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

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e quanto à hiperglicemia e alterações na função da tireoide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica). Os pacientes podem apresentar fadiga, cefaleia, alterações no estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais incomuns e hipotensão, ou sintomas não específicos que podem se assemelhar a outras causas, tais como metástase cerebral ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, os sinais e sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados.

Para hipotireoidismo sintomático, o nivolumabe deve ser suspenso e a reposição do hormônio da tireoide deve ser iniciada, conforme necessário. Para hipertireoidismo sintomático, o nivolumabe deve ser suspenso e medicação antitireoidiana deve ser iniciada, conforme necessário. Corticosteroides a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona também devem ser considerados se houver suspeita de inflamação aguda da tireoide. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide, caso necessário. O monitoramento da função da tireoide deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada. Nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado no caso de hipertireoidismo ou hipotireoidismo de risco à vida.

Para insuficiência adrenal sintomática de Grau 2, o nivolumabe deve ser suspenso e reposição fisiológica de corticosteroide deve ser iniciada, conforme necessário. Nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado no caso de insuficiência adrenal severa (Grau 3) ou de risco à vida (Grau 4). O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve continuar para garantir que a reposição de corticosteroide adequada seja utilizada.

Para hipofisite sintomática de Grau 2 ou 3, o nivolumabe deve ser suspenso e reposição hormonal deve ser iniciada, conforme necessário. Corticosteroides a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona também devem ser considerados se houver suspeita de inflamação aguda da glândula pituitária. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide, caso necessário. Nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado no caso de hipofisite de risco à vida (Grau 4). O monitoramento dos níveis hormonais e da função pituitária deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada.

Para diabetes sintomática, o nivolumabe deve ser suspenso e a reposição de insulina deve ser iniciada, conforme necessário. O monitoramento da glicemia deve continuar para garantir que a reposição de insulina adequada seja utilizada. Nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de diabetes de risco à vida.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Erupção cutânea severa foi observada no tratamento com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). O nivolumabe deve ser suspenso no caso de erupção cutânea de Grau 3 e descontinuado no caso de erupção cutânea de Grau 4. A erupção cutânea severa deve ser manejada com corticosteroides em altas doses a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Foram relatados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), alguns com resultado fatal. Se sintomas ou sinais de SJS ou TEN surgirem, o tratamento com nivolumabe deve ser descontinuado e o paciente encaminhado a uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se o paciente desenvolveu SJS ou TEN com o uso de nivolumabe, a descontinuação permanente do tratamento é recomendada (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Outras reações adversas imunorrelacionadas

As seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes tratados com a formulação intravenosa de nivolumabe: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, 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 relatados no contexto de pós-comercialização com a formulação intravenosa de nivolumabe.

No caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, uma avaliação adequada deve ser realizada, a fim de confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na severidade da reação adversa, o nivolumabe deve ser suspenso e a administração de corticosteroides deve ser realizada. Após a melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução gradual do corticosteroide. O nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado por qualquer reação adversa imunorrelacionada grave que apresentar recorrência e por qualquer reação adversa imunorrelacionada de ameaça à vida.

Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com resultado fatal, foram relatados com a formulação intravenosa de nivolumabe. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas de miotoxicidade, monitoramento minucioso deve ser implementado e o paciente deve ser encaminhado a um especialista para avaliação e tratamento sem atraso. Com base na severidade da miotoxicidade, nivolumabe deve ser suspenso ou descontinuado (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Modificações do Tratamento**), e o tratamento adequado instituído.

O diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita. Pacientes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a potencial miocardite. Se houver suspeita de miocardite, deve-se iniciar imediatamente uma dose elevada de esteroides (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou metilprednisolona 1 a 2 mg/kg/dia) e consultar imediatamente um cardiologista com investigação diagnóstica de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de miocardite, o nivolumabe deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Modificações do Tratamento**).

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 a formulação intravenosa de nivolumabe e a formulação intravenosa de nivolumabe em combinação com ipilimumabe. O reconhecimento precoce e o manejo agressivo são essenciais para tratar a morbidade e o risco de mortalidade associados.

A rejeição a transplante de órgão sólido foi relatada no contexto de pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com nivolumabe *versus* o risco de possível rejeição ao órgão deve ser considerado nesses pacientes.

Complicações do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1

Inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo nivolumabe, administrados antes do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (HSCT), podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Foram relatados casos fatais em estudos clínicos com a formulação intravenosa de nivolumabe. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a evidências precoces de complicações relacionadas ao transplante.

Populações Específicas

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou genotoxicidade do nivolumabe. Não foram realizados estudos de fertilidade com nivolumabe. Em estudos de toxicologia de doses repetidas de 1 mês e 3 meses em macacos, não houve nenhum efeito considerável nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos; no entanto, a maioria dos animais nesses estudos não era sexualmente madura.

As hialuronidases são encontradas na maioria dos tecidos do corpo. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico da hialuronidase. Além disso, quando a hialuronidase (humana recombinante) subcutânea foi administrada a macacos *cynomolgus* durante 39 semanas em níveis de dose de até 220.000 U/kg, que é 2.640 vezes maior que a dose humana (baseado em U/kg) de 10.000 U uma vez a cada 2 semanas,

15.000 U uma vez a cada 3 semanas ou 20.000 U uma vez a cada 4 semanas, nenhuma evidência de toxicidade para o sistema reprodutor masculino ou feminino foi encontrada através do monitoramento periódico de parâmetros durante a vida, por exemplo, análises de sêmen, níveis hormonais, ciclos menstruais, e também de dados macroscópicos de patologia, histopatologia e peso de órgãos.

Gravidez

Não existem dados do uso de nivolumabe em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Toxicologia Animal**). A IgG4 humana é conhecida por atravessar a barreira placentária e o nivolumabe é uma IgG4; portanto, nivolumabe tem potencial para 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. Contracepção eficaz deve ser utilizada por pelo menos 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 nivolumabe é secretado no leite humano. Como muitos produtos medicinais, inclusive anticorpos, podem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído um risco a recém-nascidos/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 mulher.

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.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de OPDIVO® SC ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Dos 248 pacientes que foram randomizados para nivolumabe subcutâneo em estudos clínicos, 48% tinham 65 anos ou mais e 14% tinham 75 anos ou mais. Não foi observada nenhuma diferença global na segurança ou eficiência entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O nivolumabe pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Devido a possíveis 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 o nivolumabe não os afeta de forma adversa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano, não foram conduzidos estudos de interação farmacocinética. Anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) ou outras enzimas que metabolizam medicamentos. Não se prevê que a inibição ou indução dessas enzimas por medicamentos administrados concomitantemente afetem a farmacocinética do nivolumabe.

Outras interações

O uso de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores na linha basal, antes do início de nivolumabe, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de nivolumabe para tratar as reações adversas imunorrelacionadas. Os resultados preliminares mostram que a imunossupressão sistêmica após o início do tratamento com nivolumabe não parece impedir a resposta com nivolumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OPDIVO® SC (nivolumabe) deve ser armazenado em geladeira (2ºC a 8ºC). Não congelar. Não agitar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

Armazenamento na seringa

A seringa preparada contendo OPDIVO® SC deve ser usada imediatamente, pois não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agentes bacteriostáticos. Caso não seja utilizado imediatamente, OPDIVO® SC pode ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C), protegido da luz por até 7 dias e/ou em temperatura ambiente (20°C a 25°C) e luz ambiente por até 8 horas. Descartar se o tempo de armazenamento exceder esses limites. Não congelar.

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.

Propriedades organolépticas e físicas: OPDIVO® SC é uma solução límpida a muito opalescente, incolor a amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OPDIVO® SC é destinado apenas para uso subcutâneo. Não o administre por via intravenosa.

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

Posologia

Tabela 2: Dosagens recomendadas de OPDIVO® SC como monoterapia

<table>
<tr><th>Indicação</th><th>Dosagem recomendada de OPDIVO® SC</th><th>Duração da terapia</th></tr>
<tr><td>Melanoma metastático ou irressecável</td><td rowspan="10">600 mg* a cada 2 semanas
OU
1.200 mg* a cada 4 semanas</td><td rowspan="7">Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável</td></tr>
<tr><td>Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas localmente avançado ou metastático</td></tr>
<tr><td>Carcinoma de Células Renais avançado</td></tr>
<tr><td>Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço</td></tr>
<tr><td>Carcinoma Urotelial localmente avançado ou metastático</td></tr>
<tr><td>Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago</td></tr>
<tr><td>Tratamento adjuvante de Melanoma</td></tr>
<tr><td>Tratamento adjuvante de Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo</td><td rowspan="2">Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 1 ano</td></tr>
<tr><td>Tratamento adjuvante de Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados</td><td>Após completar 16 semanas de tratamento, administrar 1.200 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por até 1 ano de duração total do tratamento</td></tr>
</table>

* Administrar por aproximadamente 3-5 minutos.

Tabela 3: Dosagens recomendadas de OPDIVO® SC em combinação com outros agentes

Indicação	**Dosagem recomendada de OPDIVO® SC**	**Duração da terapia**
Melanoma metastático ou irressecável	600 mg* a cada 2 semanas OU 1.200 mg* a cada 4 semanas	Após a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe, administrar OPDIVO® SC como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma de Células Renais avançado	600 mg* a cada 2 semanas OU 1.200 mg* a cada 4 semanas Administrar OPDIVO® SC em combinação com cabozantinibe 40 mg por via oral 1 (uma) vez ao dia	OPDIVO® SC: Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos Cabozantinibe: Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
	600 mg* a cada 2 semanas OU 1.200 mg* a cada 4 semanas	Após a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe, administrar OPDIVO® SC como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma Hepatocelular	600 mg* a cada 2 semanas OU 1.200 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 OPDIVO® intravenoso com ipilimumabe.	Após a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe, administrar OPDIVO® SC como agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença

Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico	600 mg a cada 2 semanas* com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 2 semanas OU 900 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 (tratamento em primeira linha em combinação com quimioterapia)	600 mg a cada 2 semanas* OU 1.200 mg a cada 4 semanas* Administrar OPDIVO® SC em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina	OPDIVO® SC: até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença. Quimioterapia: até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Tratamento neoadjuvante de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável	900 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: 900 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia dupla à base de platina no mesmo dia a cada 3 semanas Adjuvância: 1.200 mg a cada 4 semanas*	Tratamento neoadjuvante de OPDIVO® SC em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 4 ciclos, seguido de tratamento adjuvante com OPDIVO® SC como monoterapia após cirurgia, até progressão da doença, recorrência ou toxicidade inaceitável por até 13 ciclos (1 ano)
Carcinoma Urotelial irressecável ou metastático (tratamento em primeira linha	900 mg a cada 3 semanas* em combinação com quimioterapia à base de	Em combinação com quimioterapia à base de cisplatina por até 6 ciclos.

em combinação com quimioterapia)	cisplatina administrada no mesmo dia a cada 3 semanas	
	600 mg a cada 2 semanas* OU 1.200 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 (CCR) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR)	600 mg a cada 2 semanas* OU 1.200 mg a cada 4 semanas*	Após a terapia combinada de OPDIVO® intravenoso e ipilimumabe, administrar OPDIVO® SC como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou por até 2 anos

* Administrar por aproximadamente 3-5 minutos.

Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados para OPDIVO® SC.

O adiamento ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As diretrizes para a descontinuação permanente do tratamento ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 4. Diretrizes detalhadas para o manejo de reações adversas imunorrelacionadas são descritas em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 4: Modificações do tratamento recomendadas para OPDIVO® SC

Reação adversa imunomediada/ imunorrelacionada	**Severidade**	**Modificação no tratamento**
Pneumonite imunorrelacionada	Pneumonite de Grau 2	Suspender a(s) doses(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem e o manejo com corticosteroides seja concluído
	Pneumonite de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento

Reação adversa imunomediada/ imunorrelacionada	**Severidade**	**Modificação no tratamento**
Colite imunorrelacionada	Diarreia ou colite de Grau 2	Suspender (a)s dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o manejo com corticosteroides, se necessário, seja concluído
	Diarreia ou colite de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o manejo com corticosteroides seja concluído
	Diarreia ou colite de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Hepatite imunorrelacionada	Elevação de Grau 2 em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total	Suspender (a)s dose(s) até que os valores laboratoriais retornem ao nível da linha basal e o manejo com corticosteroides, se necessário, seja concluído
	Elevações de Grau 3 ou 4 em AST, ALT ou bilirrubina total	Descontinuar permanentemente o tratamento
Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas	Elevação de Grau 2 ou 3 em creatinina	Suspender a(s) dose(s) até que a creatinina retorne aos valores da linha basal e o manejo com corticosteroides seja concluído
	Elevação de Grau 4 em creatinina	Descontinuar permanentemente o tratamento
Endocrinopatias imunorrelacionadas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos de Grau 2 ou 3 Insuficiência adrenal de Grau 2 Diabetes de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o manejo com corticosteroides (se necessário para sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser continuado na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que não haja nenhum sintoma

Reação adversa imunomediada/ imunorrelacionada	**Severidade**	**Modificação no tratamento**
	Hipotireoidismo de Grau 4 Hipertireoidismo de Grau 4 Hipofisite de Grau 4 Insuficiência adrenal de Grau 3 ou 4 Diabetes de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas	Erupção cutânea de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o manejo com corticosteroides seja concluído
	Erupção cutânea de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Descontinuar permanentemente o tratamento (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)
Miocardite imunorrelacionada	Miocardite de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o manejo com corticosteroides seja concluído
	Miocardite de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s)
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; incapacidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg de prednisona ou equivalente ao dia	Descontinuar permanentemente o tratamento

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

Populações Especiais

Comprometimento renal

Com base nos resultados de farmacocinética (PK) populacional para nivolumabe intravenoso, nenhum ajuste de dose de OPDIVO® SC é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais**).

Comprometimento hepático

Com base nos resultados de PK populacional para nivolumabe intravenoso, nenhum ajuste de dose de OPDIVO® SC é necessário para pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais**).

Pacientes pediátricos e adolescentes

A segurança e eficácia de OPDIVO® SC ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos) (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Populações Especiais – Uso Geriátrico**).

Método de Administração

A formulação subcutânea de OPDIVO® SC não se destina à administração intravenosa e deve ser administrada apenas por injeção subcutânea.

Administrar a solução de OPDIVO® SC para injeção subcutânea no tecido subcutâneo do abdômen ou coxa durante aproximadamente 3 a 5 minutos, alternando os locais de injeção a cada ciclo.

Não injetar em áreas onde a pele esteja sensível, vermelha ou machucada, ou em áreas onde haja cicatrizes ou manchas. Caso a administração de OPDIVO® SC seja interrompida, ela poderá ser retomada no mesmo local da aplicação ou em local alternativo.

Para instruções sobre a preparação e o manuseio de OPDIVO® SC antes da administração, veja abaixo.

Instruções especiais para uso, manuseio e descarte

Para evitar erros de medicação, verificar os rótulos dos frascos para garantir que o medicamento que está sendo preparado e administrado é OPDIVO® SC para uso subcutâneo e NÃO nivolumabe intravenoso. **NÃO administrar OPDIVO® SC por via intravenosa**. OPDIVO® SC deve ser administrado por um profissional de saúde.

OPDIVO® SC é uma solução para injeção de uso único e pronta para uso. Não deve ser diluída.

Antes de usar, inspecionar visualmente quanto a material particulado e descoloração. Descartar se a solução estiver descolorida ou se contiver material particulado estranho, com exceção de algumas partículas translúcidas a brancas. Não agitar.

Preparo e Administração

OPDIVO® SC é compatível com polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloreto de polivinila, etileno propileno fluorado e aço inoxidável.
Uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção hipodérmica são necessárias para retirar a solução de OPDIVO® SC do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea. OPDIVO® SC deve ser injetado usando uma agulha de injeção hipodérmica 23G-25G.

- **600 mg de nivolumabe**

Permitir que 1 frasco-ampola de OPDIVO® SC atinja a temperatura ambiente e, em seguida, retirar 5 mL de OPDIVO® SC para a seringa.

- **900 mg de nivolumabe**

Permitir que 2 frascos-ampola de OPDIVO® SC atinjam a temperatura ambiente e, em seguida, retirar 5 mL de um frasco-ampola e 2,5 mL do outro frasco-ampola, para um volume total de 7,5 mL de OPDIVO® SC em uma única seringa.

- **1.200 mg de nivolumabe**

Permitir que 2 frascos-ampola de OPDIVO® SC atinjam a temperatura ambiente e, em seguida, retirar 10 mL de OPDIVO® SC para uma única seringa.

O manuseio asséptico deve ser garantido durante a preparação da seringa para injeção. Descartar os frascos-ampola de OPDIVO® SC parcialmente usados ou vazios.
Se a dose for usada imediatamente, colocar uma agulha de injeção hipodérmica 23G-25G na seringa. Se a dose não for usada imediatamente, colocar uma tampa na seringa antes de armazená-la. Para evitar o entupimento da agulha de injeção hipodérmica, colocar a agulha na seringa imediatamente antes da administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

No conjunto de dados de nivolumabe administrado por via subcutânea em pacientes com carcinoma de células renais avançado (n=247), as reações adversas mais frequentes (≥ 10%) foram dor musculoesquelética, fadiga, artralgia, prurido, erupção cutânea e tosse. A duração mediana da terapia foi de 6,6 meses (variação: 0 a 22,4 meses). Reações adversas fatais ocorreram em 2 (0,8%) pacientes e incluíram complicações de miocardite e colite.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo (n=247) são apresentadas na Tabela 5. Essas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (≥1/10); comuns (≥1/100 a <1/10); incomuns (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raras (<1/10.000).

Tabela 5: Reações adversas com nivolumabe subcutâneo

Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Comum	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos	
Comum	hipotireoidismo, insuficiência adrenal
Incomum	hipertireoidismo, tireoidite
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Comum	hiperglicemia, diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	neuropatia periférica
Distúrbios oculares	
Incomum	uveíte
Distúrbios cardíacos	
Incomum	miocardite[a]
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	tosse
Comum	dispneia, pneumonite
Incomum	infiltração pulmonar
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, vômito, boca seca
Incomum	colite[a], pancreatite, estomatite
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	prurido, erupção cutânea
Comum	pele seca, eritema, psoríase
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	dor musculoesquelética, artralgia
Comum	artrite
Distúrbios gerais	
Muito comum	fadiga
Comum	edema, pirexia, reação no local da injeção
Investigações	
Comum	redução do peso

[a] Foram relatados casos fatais.

Descrição de reações adversas selecionadas - nivolumabe subcutâneo

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de pneumonite, incluindo infiltração pulmonar, foi de 5,3% (13/247). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 2,0% (5/247) e 1,6% (4/247) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até a manifestação foi de 23 semanas (faixa: 2,0-96,4 semanas). O tratamento foi descontinuado em 5 pacientes. A resolução ocorreu em 6 pacientes, com um tempo mediano até a resolução que não foi alcançado (faixa: 0,1^{+}-65,9^{+} semanas). (O símbolo $^{+}$ indica um valor censurado)

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de diarreia ou colite foi de 6,1% (15/247). Casos de Grau 2 foram relatados em 2,4% (6/247) dos pacientes. O tempo mediano até a manifestação foi de 19,4 semanas (faixa: 4,3-50,1 semanas). O tratamento não foi descontinuado em nenhum paciente. A resolução ocorreu em 14 pacientes com um tempo mediano até a resolução de 1,9 semanas (faixa: 0,4-21,3 semanas).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de anormalidades no teste hepático foi de 8,1% (20/247). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,2% (3/247) e 2,0% (5/247) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até a manifestação foi de 16,6 semanas (faixa: 3,7-76,4 semanas). O tratamento foi descontinuado em 1 paciente. A resolução ocorreu em 14 pacientes com um tempo mediano até a resolução de 8,1 semanas (faixa: 0,1^{+}-57,0 semanas).

Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de disfunção renal foi de 2,8% (7/247). Casos de Grau 2 foram relatados em 1,6% (4/247) dos pacientes. O tempo mediano até a manifestação foi de 32,1 semanas (faixa: 4,1-40,0 semanas). O tratamento não foi descontinuado em nenhum paciente. A resolução ocorreu em 4 pacientes com um tempo mediano até a resolução de 8,0 semanas (faixa: 2,1-60,9+ semanas).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 11,7% (29/247). Casos de Grau 2 foram relatados em 5,7% (14/247) dos pacientes. Insuficiência adrenal ocorreu em 1,2% (3/247) dos pacientes, incluindo 0,4% (1/247) casos de Grau 2 e 0,8% (2/247) de Grau 3. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 13,1 semanas (faixa: 3,9-63,0 semanas). O tratamento não foi descontinuado em nenhum paciente. A resolução ocorreu

em 7 pacientes, com um tempo mediano até a resolução que não foi alcançado (faixa: 1,0-73,3+ semanas).

Reações cutâneas imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de erupção cutânea foi de 23,1% (57/247). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,3% (17/247) e 1,6% (4/247) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até a manifestação foi de 11,1 semanas (faixa: 0,1-51,1). O tratamento não foi descontinuado em nenhum paciente. A resolução ocorreu em 25 pacientes, com um tempo mediano até a resolução que não foi alcançado (faixa: 0,6-94,3+ semanas).

Reações de hipersensibilidade imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe subcutâneo, a incidência de reações de hipersensibilidade de Grau 3 correspondeu a 0,4% (1/247). O tempo até o início foi de 0,3 semanas e o tratamento foi descontinuado. O tempo mediano para resolução foi de 0,4 semanas.

Anormalidades Laboratoriais

Um resumo das anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal, ocorrendo em ≥20% dos pacientes, é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Anormalidades laboratoriais que ocorreram em ≥20% dos pacientes - nivolumabe subcutâneo

Teste	**Número de pacientes com piora em testes laboratoriais em relação à linha basal**		
	N[a]	**Graus 1-4**	**Graus 3-4**
Anemia	234	108 (46%)	16 (7%)
Creatinina aumentada	235	88 (37%)	3 (1,3%)
Linfopenia	232	84 (36%)	14 (6%)
Hiponatremia	235	80 (34%)	6 (2,6%)
Hipercalemia	235	79 (34%)	7 (3,0%)
Fosfatase alcalina aumentada	234	75 (32%)	5 (2,1%)
Hipercalcemia	235	70 (30%)	5 (2,1%)
Albumina aumentada	232	54 (23%)	4 (1,7%)
ALT aumentada	234	48 (21%)	3 (1,3%)

Escala de Toxicidade: CTC Versão 5.0.

a Número total de pacientes que apresentavam medições laboratoriais disponíveis tanto na linha basal quanto durante o estudo.

Imunogenicidade

Dos 202 pacientes que foram tratados com nivolumabe subcutâneo como agente único e foram avaliáveis quanto à presença de anticorpos anti-nivolumabe, aproximadamente 23% (46/202) tiveram resultado positivo para anticorpos anti-nivolumabe emergentes do tratamento por meio de um ensaio de eletroquimioluminescência (ECL) e 1% (2/202) apresentaram anticorpos neutralizantes contra nivolumabe. A incidência de anticorpos anti-hialuronidase humana recombinante PH20 emergentes do tratamento foi de 8,8% (19/215).

Efeitos de Anticorpos Anti-medicamento

Quando nivolumabe subcutâneo foi administrado como agente único, a depuração de nivolumabe aumentou aproximadamente 26% na presença de anticorpos anti-nivolumabe emergentes do tratamento. Estas alterações farmacocinéticas associadas a anticorpos anti-medicamento não foram consideradas clinicamente significativas. Dos pacientes no CHECKMATE-67T que foram tratados com nivolumabe subcutâneo e eram avaliáveis para anticorpos anti-medicamento, eventos adversos de reação local no local da injeção foram relatados em uma proporção maior de pacientes que desenvolveram anticorpos anti-medicamento contra nivolumabe ou o excipiente hialuronidase humana recombinante PH20; no entanto, todos os eventos foram de Grau 1 ou 2 e foram resolvidos. Não foram observadas reações sistêmicas relacionadas à injeção. Os efeitos dos anticorpos anti-medicamento na eficácia não foram totalmente caracterizados.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova via de administração e 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

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

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

11. REFERÊNCIAS

1. Albige L, Bourlon MT, Chacón M, Dixon M, Perumal D, George S, et al. Subcutaneous versus intravenous nivolumab for renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2024 Sep 15; Articles in Press.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0180.0408

Produzido por: Catalent Indiana, LLC - Bloomington - EUA

Embalado por: Packaging Coordinators, LLC - Filadélfia - 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 05/10/2026.



OPDIVO SC_SOL INJ SC_VPS_v05_06102025