

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.

Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.

Nivolumab se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

### Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de este concentrado contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido, de incoloro a amarillo pálido, de transparente a opalescente que puede contener algunas (pocas) partículas. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 340 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Nivolumab BMS está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

#### Posología

La dosis recomendada de Nivolumab BMS es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Las directrices para la interrupción permanente o la suspensión de alguna dosis se describen en la Tabla 1. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunorelacionadas se describen en la sección 4.4.

**Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas para Nivolumab BMS**

| <b>Reacción adversa inmunorelacionada</b>        | <b>Gravedad</b>   | <b>Modificación del tratamiento</b>  |
|--|---|--|
| Neumonitis inmunorelacionada                     | Neumonitis Grado 2  | Suspender Nivolumab BMS hasta que los síntomas se resuelvan, mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado   |
|  | Neumonitis Grado 3 o 4  | Suspender Nivolumab BMS de forma permanente  |
| Colitis inmunorelacionada                        | Diarrea o colitis Grado 2 o 3   | Suspender Nivolumab BMS hasta que los síntomas se resuelvan y hasta que el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado   |
|  | Diarrea o colitis Grado 4   | Suspender Nivolumab BMS de forma permanente  |
| Hepatitis inmunorelacionada                      | Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) Grado 2, alanina aminotransferasa (ALT), o bilirrubina total                 | Suspender Nivolumab BMS hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y hasta que el tratamiento con corticoides, si fuese necesario, haya finalizado.  |
|  | Elevación de AST, ALT o bilirrubina total Grado 3 o 4   | Suspender Nivolumab BMS de forma permanente  |
| Nefritis e insuficiencia renal inmunorelacionada | Aumento de la creatinina Grado 2 o 3  | Suspender Nivolumab BMS hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y haya finalizado el tratamiento con corticosteroides  |
|  | Aumento de la creatinina Grado 4  | Suspender Nivolumab BMS de forma permanente  |
| Endocrinopatías inmunorelacionadas               | Endocrinopatías sintomáticas (incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal y diabetes ) | Suspender Nivolumab BMS hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado.<br><br>El tratamiento con Nivolumab BMS debe continuarse en presencia de tratamiento hormonal de sustitución <sup>a</sup> hasta que los síntomas desaparezcan |
| Erupción cutánea inmunorelacionada               | Erupción cutánea de Grado 3   | Suspender la dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado.  |
|  | Erupción Cutánea de Grado 4   | Suspender Nivolumab BMS de forma permanente  |

Nota: Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*, versión 4.0 (NC-CTCAE v4).

<sup>a</sup> La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4

La administración de Nivolumab BMS también se debe suspender de forma permanente debido a reacciones adversas inmunorrelacionadas Grado 2 ó 3 que persisten a pesar de las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.4) o por incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Los pacientes en tratamiento con Nivolumab BMS deben recibir la tarjeta de información para el paciente y deben recibir información sobre los riesgos de Nivolumab BMS (ver también prospecto para el paciente)

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nivolumab BMS en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos de los pacientes con 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

##### *Insuficiencia renal*

De acuerdo con los resultados de la farmacocinética (FC) poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población

##### *Insuficiencia hepática*

De acuerdo con los resultados de FC en la población, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. Nivolumab BMS se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $> 1,5 \times a 3 \times$  el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total  $> 3 \times$  LSN y cualquier valor de AST).

#### Forma de administración

Nivolumab BMS se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab BMS no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

La dosis total necesaria de Nivolumab BMS se puede perfundir directamente como una solución de 10 mg/ml o se puede diluir hasta una concentración tan baja como 1 mg/ml con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%)

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nivolumab se asocia con reacciones adversas inmunorelacionadas. Se debe hacer un seguimiento continuo de los pacientes, (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa con nivolumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento con nivolumab.

Para sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, nivolumab se debe suspender y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración en cuanto se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor sin corticosteroides si, a pesar del uso de corticosteroides, se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría. Nivolumab no se debe reanudar mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se deben utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Nivolumab se debe suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorelacionada grave recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorelacionada que pudiera ser potencialmente mortal.

##### Neumonitis inmunorelacionada

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, con el tratamiento con nivolumab, incluyendo casos mortales. Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales, en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de la neumonitis de Grado 3 ó 4, nivolumab se debe suspender de forma permanente e iniciarse tratamiento con corticosteroides a una dosis de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

Para la neumonitis de Grado 2 (sintomática), nivolumab se debe interrumpir e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca la mejoría, nivolumab se debe reanudar tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, la dosis de corticosteroides debe aumentarse hasta 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y nivolumab se debe suspender de forma definitiva.

##### Colitis inmunorelacionada

Se ha observado diarrea o colitis grave asociada al tratamiento con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender permanentemente nivolumab e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

Para diarrea o colitis de Grado 3, se debe suspender nivolumab e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se observe una mejoría, reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe suspender nivolumab de forma permanente.

En el caso de la diarrea o colitis de Grado 2, suspender nivolumab. Si persiste la diarrea o la colitis, se debe manejar con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Si se produce mejoría, reanudar el tratamiento con nivolumab, tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides si fuese necesario. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender nivolumab de forma permanente.

#### Hepatitis inmunorelacionada

Se ha observado hepatitis grave con el tratamiento con nivolumab. Los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 ó 4, nivolumab se debe suspender definitivamente e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 2, nivolumab se debe suspender. Si las elevaciones en estos parámetros de laboratorio persisten, deben manejarse con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuesen necesarios. Si se produce un empeoramiento o no se observa una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis a de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y se debe suspender nivolumab de forma permanente.

#### Nefritis o insuficiencia renal inmunorelacionadas

Se ha observado nefritis grave o insuficiencia renal, con el tratamiento con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de nefritis e insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, suspender permanentemente nivolumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 ó 3, se debe suspender nivolumab e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis hasta 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y se debe suspender nivolumab definitivamente.

#### Endocrinopatías inmunorelacionadas

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética con el tratamiento con nivolumab.

Los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se ha indicado en base a su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que se haya identificado otra etiología alternativa, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmunorelacionados.

Para hipotiroidismo sintomático, nivolumab se debe suspender e iniciarse tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, nivolumab se debe suspender e iniciarse tratamiento con metimazol si fuese necesario. También podría considerarse el tratamiento con corticosteroides a una dosis de entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o

equivalente, si se sospechase inflamación aguda del tiroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides para el tratamiento de los síntomas graves. La monitorización de la función tiroidea debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para insuficiencia suprarrenal sintomática, nivolumab se debe suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides si es necesario. La monitorización de la función suprarrenal y los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para hipofisitis sintomática, nivolumab se debe suspender y se debe iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis de entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides para el tratamiento de los síntomas graves. La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para diabetes sintomática nivolumab se debe suspender y se debe iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado.

#### Erupción cutánea inmunorelacionada

Se ha observado erupción cutánea grave con el tratamiento con nivolumab que puede ser inmunorelacionada (ver sección 4.8). Nivolumab se debe suspender si se producen erupciones cutáneas de Grado 3 y se debe suspender definitivamente si se producen erupciones cutáneas de Grado 4. Las erupciones cutáneas graves deben tratarse con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona.

Se debe actuar con precaución, cuando se considere el uso de nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales en un tratamiento previo con otros medicamentos anti cancerígenos inmunoestimuladores.

#### Otras reacciones adversas inmunorelacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmunorelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en ensayos clínicos en diversos tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo y síndrome miasténico.

Para reacciones adversas inmunorelacionadas que se sospechen, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo con la gravedad de las reacciones adversas, nivolumab se debe suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides para el tratamiento de los síntomas graves. Nivolumab se debe interrumpir permanentemente por cualquier reacción adversa inmunorelacionada recurrente o por cualquier reacción adversa inmunorelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

#### Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). En caso de una reacción grave a la perfusión, nivolumab se debe interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión, ligeras o moderadas pueden recibir nivolumab con una estrecha monitorización.

#### Poblaciones especiales

Se excluyeron de los ensayos clínicos de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) los pacientes con un estado funcional basal  $\geq 2$ , metástasis cerebrales activas o enfermedad intersticial pulmonar sintomática autoinmune, y pacientes que hayan recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el estudio. (ver secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar

con precaución en estas poblaciones, después de considerar cuidadosamente el potencial riesgo/beneficio en cada individuo.

#### Pacientes con dietas bajas en sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 0,5 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta a la hora de tratar a pacientes con una dieta baja en sodio.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de Nivolumab BMS deben estar familiarizados con la información de seguridad para el profesional sanitario y la guía para el manejo de las reacciones adversas. El prescriptor debe discutir los riesgos del tratamiento de Nivolumab BMS con el paciente. El paciente recibirá la tarjeta de información con cada prescripción.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta, afecte a la farmacocinética de nivolumab

#### Otras formas de interacción

##### Immunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmunorelacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos acerca del uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de Nivolumab BMS.

#### Lactancia

Se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos, incluidos sus metabolitos, se secretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

De acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que nivolumab afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga

(ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que nivolumab no les afecta de forma negativa.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Resumen del perfil de seguridad

Nivolumab se asocia generalmente con reacciones adversas inmunorelacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado o de la suspensión de nivolumab (ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación).

En los datos agrupados de dos ensayos de fase 3 en CPNM (CA209017 y CA209063), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron fatiga (33%), disminución del apetito (15%), y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de ligeras a moderadas (Grado 1 ó 2).

##### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados (n=248) de los ensayos CA209017 y CA209063. Estas reacciones se presentan por el sistema de clasificación de órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes con CPNM de histología escamosa tratados con nivolumab 3 mg/kg (CA209017 y CA209063)**

|  |  |
|--|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   |  |
| Poco frecuentes  | bronquitis, infección del tracto respiratorio superior   |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b> |  |
| Poco frecuentes  | linfadenitis histocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>   |  |
| Poco frecuentes  | reacción anafiláctica, hipersensibilidad, reacción relacionada con la perfusión  |
| <b>Trastornos endocrinos</b>   |  |
| Frecuentes   | hipotiroidismo   |
| Poco frecuentes  | insuficiencia suprarrenal, tiroiditis  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                    |  |
| Muy frecuentes   | disminución del apetito  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>   |  |
| Frecuentes   | neuropatía periférica, cefalea mareo   |
| Poco frecuentes  | síndrome miasténico, polineuropatía  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>  |  |
| Poco frecuentes  | taquicardia  |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |  |
| Poco frecuentes  | vasculitis   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                             |  |
| Frecuentes   | neumonitis, disnea, tos  |
| Poco frecuentes  | infiltración pulmonar  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |  |
| Muy frecuentes   | nausea   |
| Frecuentes   | diarrea, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal  |
| Poco frecuentes  | colitis, úlcera duodenal   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                   |  |
| Frecuentes   | erupción cutánea, prurito  |
| Poco frecuentes  | urticaria  |
| <b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                         |  |
| Frecuentes   | dolor músculo esquelético, <sup>a</sup> artralgia  |
| Poco frecuentes  | polimialgia reumática  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>  |  |
| Poco frecuentes  | nefritis tubulointersticial nefritis, insuficiencia renal  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>            |  |
| Muy frecuentes   | fatiga   |
| Frecuentes   | pirexia, edema   |
| <b>Exploraciones complementarias</b>   |  |
| Muy frecuentes   | elevación de la AST <sup>b</sup> , elevación de la ALT <sup>b</sup> , elevación de la fosfatasa alcalina <sup>b</sup> , elevación de la creatinina <sup>b</sup> , disminución de linfocitos <sup>b</sup> , disminución del recuento de plaquetas <sup>b</sup> , disminución de la hemoglobina <sup>b</sup> , hipercalcemia <sup>b</sup> , hipocalcemia <sup>b</sup> , hiperpotasemia <sup>b</sup> , hipopotasemia <sup>b</sup> , hipomagnesemia <sup>b</sup> , hiponatremia <sup>b</sup> |
| Frecuentes   | elevación de la bilirrubina total <sup>b</sup> , disminución del recuento absoluto de neutrófilos <sup>b</sup> , hipermagnesemia <sup>b</sup> , hipernatremia <sup>b</sup>   |
| Poco frecuentes  | elevación de la lipasa, elevación de la amilasa  |

<sup>a</sup> El dolor músculo esquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor músculo esquelético en el pecho, molestias músculo esqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en las articulaciones, dolor en la columna vertebral.

<sup>b</sup> Las frecuencias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos para las siguientes reacciones adversas inmunorelacionadas se basan en pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg en 2 ensayos en CPNM (CA209017 y CA209063, ver sección 5.1). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

#### Neumonitis inmunorelacionada

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue 5.2% (13/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en un 2,8% (7/248) y 1,6% (4/248) de pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5 en estos ensayos. En el ensayo de fase 1 MDX1106-03, se notificó neumonitis, en 3/37 pacientes (8,1%) con CPNM que recibieron nivolumab 3 mg/kg, incluyendo un caso de Grado 4 en 1 paciente.

La mediana del tiempo hasta su aparición fue 11,6 semanas (rango: 2,6-85,1). Once pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) con una mediana de la dosis inicial de 1,1 mg/kg (rango: 0,5-4,0) durante una mediana de tiempo de 4,3 semanas (rango: 0,6-13,1). Ocho pacientes, incluyendo los 4 pacientes con un caso de Grado 3, requirieron la suspensión permanente de nivolumab debido a neumonitis. La resolución se produjo en todos los 13 pacientes con una mediana del tiempo hasta la resolución de 3,9 semanas (rango: 0,6-13,4).

#### Colitis inmunorelacionada

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de diarrea o colitis fue 9.3% (23/248). Se notificaron caso de Grado 2 y de Grado 3 en 2% (5/248) y 1.6% (4/248) de pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5 en estos ensayos.

La mediana del tiempo hasta su aparición fue 5.6 semanas (rango: 0,1-91,0). Tres pacientes, incluyendo 2 pacientes con un caso de Grado 3, recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) con una mediana de la dosis inicial de 0,6 mg/kg (rango: 0,4-1,3) durante una mediana de duración de 2,0 semanas (rango: 1,4-14,1). Un paciente requirió la suspensión permanente de nivolumab debido a la diarrea de Grado 3. La resolución se produjo en 19 pacientes (83%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2.0 semanas (rango: 0,1-31,0).

#### Hepatitis inmunorelacionada

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 1.2% (3/248). Se notificaron casos de Grado 2 en 0,4% (1/248) pacientes. No se notificaron casos de Grado 3 a 5 en estos ensayos.

La mediana de tiempo hasta su aparición fue 25.1 semanas (rango: 4,1-31,1). Ninguno de estos pacientes recibió dosis altas de corticosteroides. Un paciente requirió la suspensión permanente de nivolumab debido a una elevación de Grado 2 en las transaminasas. La resolución se produjo en 2 pacientes (67%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,1 semanas (rango: 2,9-22,3<sup>+</sup>)  
<sup>+</sup>significa observación censurada.

#### Nefritis e insuficiencia renal inmunorelacionadas

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 3,2% (8/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en un 1,2% (3/248) y 0,4% (1/248) de pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5 de nefritis o insuficiencia renal en estos ensayos.

La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,5 semanas (rango: 2,1-27,0). Dos pacientes incluyendo el único paciente con un caso de Grado 3 (nefritis tubulointersticial), recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) con una mediana de la dosis inicial de 0,8 mg/kg (rango: 0,5-1,2) durante una mediana de duración de 5,3 semanas (rango: 0,9-9,7). La resolución se produjo en 5 pacientes (71%), incluyendo el caso de Grado 3, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,7- 37,6<sup>+</sup>)  
<sup>+</sup>significa observación censurada.

### Endocrinopatías inmunorelacionadas

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de trastornos tiroideos, incluyendo hipotiroidismo o tiroiditis, fue 4,4% (11/248). Se notificaron casos de Grado 2 en 3,6% (9/248) de pacientes. No se notificaron casos de Grado 3 a 5 de trastornos tiroideos. La incidencia de la insuficiencia suprarrenal fue 0,4% (1/248; Grado 3). No hubo notificaciones de hipofisitis, diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en estos ensayos.

La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 17,8 semanas (rango: 6,1-33,1). Tres pacientes incluyendo, un paciente con insuficiencia suprarrenal de Grado 3, recibió dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) con una mediana de la dosis inicial de 1,1 mg/kg (rango: 0,5-1,3) durante 2,7 semanas (rango: 0,6-4,6). El caso de Grado 3 requirió la suspensión permanente de nivolumab. La resolución se produjo en 6 pacientes (50%) con una mediana del tiempo hasta resolución de 20,6 semanas (0,4-47,6<sup>+</sup>)<sup>+</sup> significa observación censurada.

### Erupción cutánea inmunorelacionada

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de erupción cutánea fue 12,1% (30/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en 1,6% (4/248) y 0,8% (2/248) de pacientes. No se notificó ninguna erupción cutánea de Grado 4 o 5 in estos estudios.

La mediana de tiempo hasta su aparición fue 8,1 semanas (rango: 0,3-51,9). Ninguno de estos pacientes, recibió dosis altas de corticosteroides. Dos pacientes (1 con erupción cutánea de Grado 2 y 1 con erupción cutánea de Grado 3) requirieron la interrupción permanente de nivolumab. La resolución se produjo en 24 pacientes (83%), incluyendo los dos pacientes con un caso de Grado 3, con una mediana del tiempo hasta resolución de 5,7 semanas (rango: 0,1-46,9<sup>+</sup>)<sup>+</sup> significa observación censurada.

### Reacciones a la perfusión

En los ensayos CA209017 y CA209063, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 1,6% (4/248). Se reportó una reacción anafiláctica de Grado 3 y una reacción de hipersensibilidad de Grado 4 cada una en 1 paciente; ambos casos condujeron a la suspensión del medicamento y se resolvieron con tratamiento.

### Anomalías de laboratorio

En los ensayos CA209017 y CA209063, la proporción de pacientes que experimentó un cambio desde un cambio desde el valor basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue el siguiente: 13,2% para la disminución de linfocitos, 9% hiponatremia, 2,9% hipercalcemia e hiperpotasemia, 2,5% para la disminución de hemoglobina (todas de Grado 3), 2,0% hiperpotasemia, 1,6% disminución en el recuento absoluto de neutrófilos, 1,3% hipomagnesemia, 1,2% hipocalcemia, 0,8% elevación de la bilirrubina total y 0,4% con elevación de la AST, disminución del recuento de plaquetas, hipermagnesemia e hipernatremia. No hubo empeoramiento en las elevaciones de ALT de Grado 3 ó 4, elevación de la fosfatasa alcalina y elevación de creatinina.

En el ensayo CA209017, la hipercalcemia fue notificada más frecuentemente en el grupo de nivolumab (31/130, 24%) que en el grupo de docetaxel (9/124, 7%). Se desconoce la causa exacta. Aunque no se notificó hiperparatiroidismo en el ensayo CA209017, se podría considerar hiperparatiroidismo inmunorelacionado, especialmente si se asocia con hipofosfatemia (notificada en 6 pacientes hipercalcémicos, en este ensayo)

### Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria a nivolumab. De los 497 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg, cada dos semanas y evaluables para la presencia de anticuerpos-anti- medicamento, 51(10,3%) pacientes, fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti- medicamento por electro quimioluminiscencia (ECL). Solo 4 pacientes (0,8%) fueron considerados positivos persistentes. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en solo 5 (1,0%) de las muestras positivas para anticuerpos-anti- medicamento. No hubo evidencias de alteración del perfil farmacocinético o del perfil de toxicidad asociada al desarrollo de anticuerpos-anti- medicamento

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, para los signos y síntomas de reacciones adversas y deben instaurarse tratamientos sintomáticos, inmediatamente.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC17

#### Mecanismo de acción

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) humana (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y podrían expresarse en tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T, incluyendo las respuestas anti-tumor, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017)*

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM escamoso avanzado se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209017). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años de edad o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Los pacientes se reclutaron a pesar de su estatus PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales sin tratar se excluyeron de este estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides si recibían tratamiento con una dosis estable o descendiendo a una dosis equivalente a < 10 mg diarios de prednisona.

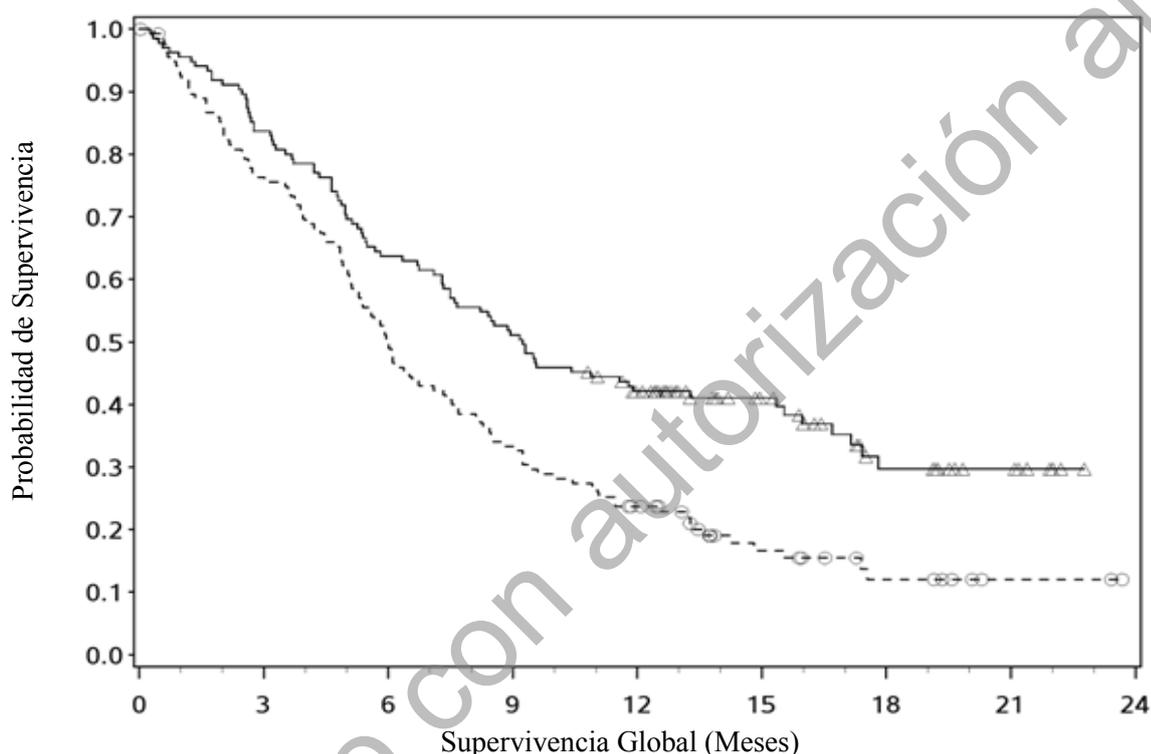
Un total de 272 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg; (N = 135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (N = 137) 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores sólidos" (RECIST), versión 1.1 se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas posteriormente. La variable principal fue Supervivencia Global (SG) y las variables secundarias evaluadas por el investigador fueron Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP). Además la mejoría en los síntomas y el estatus de salud global se evaluaron utilizando la media de la Escala de Síntomas de

Cáncer de Pulmón (ESCP) el índice de carga sintomática media y el EQ-5D la escala visual análoga (EQ-VAS), respectivamente.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue 63 años de edad (rango: 39-85) con 44%  $\geq 65$  años de edad y 11%  $\geq 75$  años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (93%) y varones (76%). El treinta y uno por ciento tenían enfermedad progresiva notificada como respuesta mejor a su régimen de tratamiento previo más reciente y un 45% recibió nivolumab dentro de los 3 meses después de completar su régimen de tratamiento previo más reciente. El nivel basal del estado funcional (ECOG) fue 0 (24%) ó 1 (76%).

**Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la figura 1.**

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209017)**



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (eventos: 86/135), mediana e IC 95%: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (eventos: 113/137), mediana e IC 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

El beneficio en SG observado fue consistente con el demostrado a través de los subgrupos de pacientes. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que los pacientes se hubiesen clasificado como PD-L1 positivo o PD-L1 negativo. (la expresión de PD-L1 en la membrana del tumor, estará por encima del límite de 1%, 5% o 10%). Sin embargo, el papel de este biomarcador, (expresión de PD-L1) no se ha aclarado completamente.

El ensayo CA209017 incluyó un número limitado de pacientes  $\geq 75$  años de edad (11 en el grupo de nivolumab y 18 en el grupo de docetaxel). Nivolumab demostró numéricamente menos efecto sobre la SG (HR = 1,85; IC 95%: 0,76; 4,51), SLP ((HR = 1,76; IC 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no pueden sacarse conclusiones definitivas de estos datos.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Resultados de eficacia (CA209017)**

|   | <b>nivolumab<br/>(n = 135)</b>          | <b>docetaxel<br/>(n = 137)</b>              |
|---|---|---|
| <b>Supervivencia Global</b>                   |   |   |
| Eventos                                       | 86 (63,7)                               | 113 (82,5)                                  |
| Tasa de riesgo (Hazard ratio)                 |   | 0,59  |
| IC 96,85%                                     |   | (0,43; 0,81)                                |
| valor-p                                       |   | 0,0002                                      |
| Mediana (IC 95%) meses                        | 9,23 (7,33; 13,27)                      | 6,01 (5,13; 7,33)                           |
| Tasa (IC 95%) a 12 meses                      | 42,1 (33,7; 50,3)                       | 23,7 (16,9; 31,1)                           |
| <b>Respuesta objetiva confirmada</b>          |   |   |
| (IC 95%)                                      | 27 (20,0%)<br>(13,6; 27,7)              | 12 (8,8%)<br>(4,6; 14,8)                    |
| Odds ratio (IC 95%)                           |   | 2,64 (1,27; 5,49)                           |
| valor-p                                       |   | 0,0083                                      |
| Respuesta completa (RC)                       | 1 (0,7%)                                | 0   |
| Respuesta parcial (RP)                        | 26 (19,3%)                              | 12 (8,8%)                                   |
| Enfermedad estable (EE)                       | 39 (28,9%)                              | 47 (34,3%)                                  |
| <b>Mediana de la duración de la respuesta</b> |   |   |
| Meses (rango)                                 | No alcanzada (2,9 - 20,5 <sup>+</sup> ) | 8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> ) |
| <b>Mediana del tiempo hasta respuesta</b>     |   |   |
| Meses (rango)                                 | 2,2 (1,6 - 11,8)                        | 2,1 (1,8 - 9,5)                             |
| <b>Supervivencia libre de progresión</b>      |   |   |
| Eventos                                       | 105 (77,8)                              | 122 (89,1)                                  |
| Tasa de riesgo (Hazard ratio)                 |   | 0,62  |
| IC 95%  |   | (0,47; 0,81)                                |
| valor-p                                       |   | < 0,0004                                    |
| Mediana (IC 95%) (meses)                      | 3,48 (2,14; 4,86)                       | 2,83 (2,10; 3,52)                           |
| Tasa (95% CI) a 12 meses                      | 20,8 (14,0; 28,4)                       | 6,4 (2,9; 11,8)                             |

La mejora de la tasa que relaciona síntomas y enfermedad, medida por ESCP, fue similar entre el grupo de nivolumab (18,5%) y el grupo de docetaxel (21,2%). El EQ-VAS medio aumentó en el tiempo para ambos grupos de tratamiento, indicando un mejor estatus de salud global para los pacientes que permanecen en tratamiento. .

#### Ensayo de fase 2 de brazo único (CA209063)

El ensayo CA209063 fue un ensayo de un solo brazo, abierto, realizado en 117 pacientes con CPNM escamoso, localmente avanzado o metastásico después de dos o más líneas de tratamiento; aunque se aplicaron criterios de inclusión similares a los del ensayo CA209017. Nivolumab 3mg/kg demostró una tasa de respuesta global de 14,5% (IC 95%: 8,7-22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05-10,9 meses) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC 95%: 1,77-3,15 meses). La SLP se midió por RECIST versión 1.1. La tasa estimada de supervivencia a 1-año fue 41%.

#### Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) y pacientes más jóvenes ( $< 65$  años de edad). Los datos de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con nivolumab en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos malignos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. La media geométrica del aclaramiento (CL), la vida media terminal y la exposición media en el estado estacionario a 3 mg/kg cada 2 semanas de nivolumab fueron 9,5 mL/h, 26,7 días y 75,3 µg/ml, respectivamente de acuerdo con un análisis FC poblacional.

El CL de nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Nivolumab se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

### Poblaciones especiales

Un análisis FC poblacional sugirió que no había diferencias en el CL de nivolumab en función de la edad, el sexo, la raza, el tipo de tumor, el tamaño del tumor y la insuficiencia hepática. Aunque al estado ECOG, la tasa de filtración glomerular (TFG) basal, la albúmina, el peso corporal, y la insuficiencia hepática ligera tuvieron un efecto sobre el CL de nivolumab, el efecto no fue clínicamente significativo.,

#### Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG < 90 y  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), moderada (TFG < 60 y  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) o grave (TFG < 30 y  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) en comparación con los pacientes con una función renal normal (TFG  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) en análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada y pacientes con una función renal normal. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de  $1,0 \times$  a  $1,5 \times$  LSN o AST > LSN según la definición de los criterios del *National Cancer Institute* para la disfunción hepática; n = 92) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST  $\leq$  LSN; n = 804) en los análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con una función hepática normal. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > de  $1,5 \times$  a  $3 \times$  LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total >  $3 \times$  LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El bloqueo de la señalización PD-L1 se ha demostrado en modelos murinos de embarazos que interrumpe la tolerancia al feto e incrementa la pérdida del feto.

Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal se evaluaron en monas que recibieron nivolumab dos veces a la semana desde el inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de exposición 8 ó 35 veces superiores a los observados a la dosis clínica de

3 mg/kg de nivolumab (basándose en el AUC. Hubo un aumento dependiente de la dosis de pérdidas fetales y una mortalidad neonatal aumentada al comienzo del tercer trimestre.

La progenie restante de las hembras tratadas con nivolumab sobrevivió a la terminación programada, sin signos clínicos, alteraciones respecto al desarrollo normal, efectos en el peso de los órganos o cambios patológicos macroscópicos o microscópicos asociados al tratamiento. Los resultados de los índices de crecimiento, así como de los parámetros teratogénicos, neuroconductuales, inmunológicos y de patología clínica a lo largo de un periodo postnatal de 6 meses fueron comparables a los del grupo control. Sin embargo, de acuerdo a este mecanismo de acción, la exposición del feto a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar alteraciones inmunorelacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal y se han notificado alteraciones inmunorelacionadas en ratones machos PD-1

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato sódico di-hidratado  
Cloruro sódico  
Manitol (E421)  
Ácido pentético (ácido dietilentriaminopentaacético)  
Polisorbato 80  
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)  
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros. Nivolumab BMS no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial sin abrir:

2 años.

#### Una vez abierto:

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debe perfundir o diluir y perfundir inmediatamente

#### Tras la preparación de la perfusión:

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad física y química de Nivolumab BMS durante 24 horas entre 2°C y 8°C, protegido de la luz (y un máximo de 4 horas a 20°C-25°C y expuesta a la luz ambiental; (este periodo máximo de 4 horas del total de 24 horas se debe incluir en el período de administración del producto).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la perfusión, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 ml de concentrado estéril en un vial de 10 ml (vidrio de tipo I) con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de tipo flip-off de color azul oscuro (aluminio). Envase con 1 vial.

10 ml de concentrado estéril en un vial de 10 ml (vidrio de tipo I) con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de tipo flip-off de color gris (aluminio). Envase con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

### Preparación y administración

#### Cálculo de la dosis:

La dosis prescrita para el paciente se administra en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcular la dosis total a administrar. Puede ser necesario más de un vial de Nivolumab BMS concentrado para suministrar la dosis total del paciente.

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

#### Preparación de la perfusión:

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. Ésta se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Nivolumab BMS se puede utilizar para administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- tras su dilución a concentraciones tan bajas como 1 mg/ml. La concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml. El concentrado de Nivolumab BMS se puede diluir con:
  - solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
  - solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

#### PASO 1

- Inspeccionar el concentrado de Nivolumab BMS para la detección de partículas o cambios de color. No agitar. El concentrado de Nivolumab BMS es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido que puede contener algunas (pocas) partículas.
- Extraer el volumen necesario de concentrado de Nivolumab BMS empleando una jeringa estéril adecuada.

#### PASO 2

- Transferir el concentrado a un frasco de vidrio estéril evacuado o envase para solución IV (PVC o poliolefina).
- Si procede, diluir con el volumen preciso de solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual. No agitar.

#### Administración

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

Administrar la perfusión de Nivolumab BMS por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos.

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

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

La perfusión de Nivolumab BMS es compatible con contenedores de PVC y poliolefina, frascos de vidrio, equipos de perfusión de PVC y filtros en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

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

#### Eliminación

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Reino Unido

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1026/001-002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

DD/MM/YYYY

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

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, New Hampshire  
03801  
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Nivolumab BMS en cada Estdo Miembro el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato de los materiales informativos sobre seguridad, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto de estas medidas.

Los materiales informativos sobre seguridad, tienen como objetivo incrementar el conocimiento sobre las reacciones adversas potenciales relacionadas con el sistema inmunitario asociados al uso de Nivolumab BMS y proporcionar una guía sobre cómo manejarlas y como aumentar el conocimiento de los pacientes o de sus cuidadores sobre los signos y síntomas relevantes de aquellos efectos adversos tempranos.

El TAC debe acordar en cada Estado Miembro donde Nivolumab BMS se comercialice, que todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera prescriban y utilicen Nivolumab BMS tengan acceso a/ se les faciliten los siguientes materiales informativos sobre seguridad:

- Información de seguridad para el profesional sanitario
- Tarjeta de información para el paciente

**La información de seguridad para el profesional sanitario contendrá:**

- El Resumen de Características del Producto
- La Guía para el manejo de las reacciones adversas

La Guía para el manejo de las reacciones adversas contendrá **los siguientes elementos clave:**

- Información relevante ( por ejemplo: seriedad, gravedad, frecuencia, tiempo de aparición, reversibilidad de las reacciones adversas según proceda) para las siguientes preocupaciones de seguridad:
  - Neumonitis inmunorelacionada
  - Colitis inmunorelacionada
  - Hepatitis inmunorelacionada
  - Nefritis o insuficiencia renal inmunorelacionadas
  - Endocrinopatías inmunorelacionada
  - Erupción cutánea inmunorelacionada
  - Otras reacciones adversas inmunorelacionadas
- Detalles de cómo minimizar las preocupaciones de seguridad a través de la monitorización y el manejo apropiados
- **La tarjeta de información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:**
- El tratamiento con Nivolumab BMS podría incrementar el riesgo de:
  - Neumonitis inmunorelacionada
  - Colitis inmunorelacionada
  - Hepatitis inmunorelacionada
  - Nefritis o insuficiencia renal inmunorelacionadas
  - Endocrinopatías inmunorelacionada
  - Erupción cutánea inmunorelacionada
  - Otras reacciones adversas inmunorelacionadas
- Signos y síntomas de las preocupaciones de seguridad y como buscar la atención de un profesional sanitario
- Detalles para contactar con el prescriptor de Nivolumab BMS
- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción   | Fecha límite  |
|---|---|
| <p>1. Estudio de eficacia Post-autorización de eficacia (EPA): El TAC debe presentar una actualización de los datos de SG del ensayo CA209017: Ensayo de fase III abierto, aleatorizado, de BMS-936558 frente a docetaxel en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) epidermoide avanzado o metastásico y tratado previamente.</p>   | <p>Los datos actualizados deberán presentarse antes del 31 de Diciembre de 2015</p>   |
| <p>3. El valor de los biomarcadores para predecir la eficacia de nivolumab debe ser investigado específicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuar investigando el corte óptimo para la positividad de PD-L1 en base al método de ensayo vigente utilizado para posteriores dilucidaciones sobre su valor como predictivo de la eficacia de nivolumab. Estos análisis se realizarán en los ensayos CA 209037 y CA209066 en pacientes con melanoma avanzado.</li> <li>2. Continuar investigando el valor de otros biomarcadores distintos del estatus de la expresión de PD-L1 en la membrana celular por IHQ (por ej., otros métodos/ ensayos, y cortes asociados, que podrían demostrar mayor sensibilidad y especificidad en la predicción de la respuesta al tratamiento en base a PD-L1, PD-L2, linfocitos infiltrantes en el tumor con medidas de CD8+T densidad, firma ARN, etc.) como predictor de la eficacia de nivolumab. Estos análisis adicionales de biomarcadores se producirán en el contexto del ensayo CA209-038 y del ensayo CA209-066.</li> <li>3. Continuar investigando después de la autorización, la relación entre la expresión de PDL-1 y PDL-2 en los ensayos de fase 1 (CA209009, CA209038 y CA209064).</li> <li>4. Continuar investigando el análisis asociativo entre la expresión de PDL-1 y PDL-2 realizado en el ensayo CA209-066.</li> <li>5. Continuar investigando después de la autorización el cambio posible en el estatus de PD-L1 del tumor durante el tratamiento y / o progresión del tumor en los ensayos CA209-009, CA209-038 y CA209-064.</li> </ol> | <p>30 de Septiembre de 2015</p> <p>30 de Septiembre de 2015</p> <p>31 de marzo de 2017</p> <p>31 de Diciembre de 2017</p> <p>30 de Septiembre de 2017</p> |

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
nivolumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.  
Cada vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.  
Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato sódico di hidratado, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información, consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1026/001 vial de 40 mg  
EU/1/15/1026/002 vial de 100 mg

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado estéril  
nivolumab  
Vía IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. OTROS**

Para un solo uso.

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el usuario

### Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión nivolumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Es importante que conserve la tarjeta de información para el paciente durante su tratamiento

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Nivolumab BMS y para qué se utiliza**

Nivolumab BMS es un medicamento para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado (un tipo de cáncer de pulmón) en adultos. Contiene nivolumab, como principio activo, que es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y atacar una sustancia diana que se encuentra en el cuerpo.

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nivolumab BMS**

##### **No use Nivolumab BMS**

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

##### **Advertencias y precauciones**

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

- **Problemas con sus pulmones** como dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser signos de inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial).
- **Diarrea** (heces acuosas, sueltas o blandas) o cualquier síntoma de **inflamación de los intestinos** (colitis), tales como dolor de estómago o presencia de moco o sangre en las heces.

- **Inflamación del hígado (hepatitis).** Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cansancio.
- **Problemas con sus riñones,** los signos y síntomas pueden incluir pruebas de función renal anormales, disminución del volumen de orina.
- **Problemas con sus glándulas productoras de hormonas** (incluyendo, la glándula pituitaria, las glándulas tiroideas y suprarrenales) que pueden afectar a cómo funcionan estas glándulas. Los signos y síntomas de que estas glándulas no están funcionando adecuadamente, pueden incluir fatiga (cansancio extremo), cambios de peso, o dolor de cabeza y alteraciones visuales.
- **Diabetes** (los síntomas incluyen sed excesiva, el paso de una gran cantidad incrementada de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, sentirse cansado, somnolencia, debilidad, depresión, irritabilidad y en general no sentirse bien) o **cetoacidosis diabética** (ácido en la sangre producido por la diabetes).
- **Inflamación de la piel** que puede conducir a erupción cutánea y picor

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

- administrarle otros medicamentos para evitar complicaciones y reducir sus síntomas,
- suspender la siguiente dosis de Nivolumab BMS,
- o interrumpir completamente su tratamiento con Nivolumab BMS.

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

**Compruebe con su médico antes de recibir Nivolumab BMS si:**

- tiene una **enfermedad autoinmune** (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células);
- tiene **melanoma ocular**;
- le han administrado previamente ipilimumab, otro medicamento para el tratamiento del melanoma, y ha experimentado **efectos adversos graves** a consecuencia de ese medicamento.

### **Niños y adolescentes**

Nivolumab BMS no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso de Nivolumab BMS con otros medicamentos**

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

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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

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

Se desconoce si nivolumab pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. **Pregunte a su médico** si puede dar el pecho durante o después del tratamiento con Nivolumab BMS.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han llevado a cabo estudios acerca de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es poco probable que nivolumab afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas; no obstante, tenga precaución al realizar estas actividades, hasta que esté seguro de que nivolumab no le afecta de forma negativa.

#### **Nivolumab BMS contiene sodio**

**Informe a su médico** si está siguiendo una dieta baja en sodio antes de recibir Nivolumab BMS. Este medicamento contiene 2,5 mg de sodio por ml de concentrado.

Usted también encontrará esta información en la tarjeta de información al paciente, que le entregará su médico. Es importante que conserve esta tarjeta de información y la comparta con su pareja o cuidadores.

### **3. Cómo usar Nivolumab BMS**

#### **Cuánto Nivolumab BMS se administra**

La cantidad de Nivolumab BMS que vaya a recibir se calculará en función de su peso corporal. La dosis recomendada es 3 mg de nivolumab por kilogramo de peso.

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

#### **Cómo se administra Nivolumab BMS**

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

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

#### **Si olvidó usar Nivolumab BMS**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Nivolumab BMS**

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

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

**Sea consciente de la importancia de los síntomas de inflamación.** Nivolumab BMS actúa sobre su sistema inmunitario y podría causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. La inflamación podría causar un daño grave a su cuerpo y algunas condiciones inflamatorias podrían ser potencialmente mortales y necesitará tratamiento o la retirada de nivolumab.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en los ensayos clínicos con nivolumab:

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

- Disminución del apetito
- Náusea
- Sensación de cansancio o debilidad

##### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- Disminución de la función de la glándula tiroides, lo que puede provocar cansancio o ganancia de peso
- Inflamación de los nervios que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas, dolor de cabeza, mareo
- Inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar; falta de aliento (disnea), tos
- Diarrea (heces acuosa, sueltas o blandas), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), vómitos, dolor de estómago, estreñimiento, sequedad bucal
- Erupción cutánea, picor
- Dolor en los músculos, huesos y articulaciones
- Fiebre, edema (hinchazón)

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

- Bronquitis, inflamación del tracto respiratorio superior
- Una enfermedad que causa inflamación o aumento de los nódulos linfáticos (linfadenitis de Kikuchi)
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la administración del medicamento
- Funcionamiento inadecuado de las glándulas suprarrenales, inflamación de la glándula tiroidea
- Una condición en la que los músculos se debilitan y se cansan fácilmente (síndrome miasténico), daño en los nervios de distintas partes del cuerpo, que disminuyen la sensibilidad o afectan al movimiento
- Latido cardíaco rápido
- Inflamación de los vasos sanguíneos
- Líquido en los pulmones
- Inflamación del intestino (colitis), úlceras en el intestino delgado
- Urticaria (picor, erupción abultada)
- Inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez
- Enfermedad renal, insuficiencia renal

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

##### **Cambios en los resultados de los análisis de laboratorio**

Nivolumab BMS puede provocar cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico, entre otros:

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir las infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea).

- Pruebas de la función hepática anormales (aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o fosfatasa alcalina, aumento de los niveles sanguíneos de bilirrubina)
- Pruebas de la función renal anormales (aumento de la concentración de creatinina en sangre)
- Niveles anormales de calcio, potasio, magnesio o sodio en tu sangre
- Aumento del nivel de la enzima que rompe los lípidos y de la enzima que rompe el almidón

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Nivolumab BMS**

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

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

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

No congelar.

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

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

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Nivolumab BMS**

- El principio activo es nivolumab.  
Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab.  
Cada vial contiene 40 mg (en 4 ml) ó 100 mg (en 10 ml) de nivolumab.
- Los demás componentes son citrato sódico di-hidratado, cloruro sódico (ver sección 2 "Nivolumab BMS contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

##### **Aspecto de Nivolumab BMS y contenido del envase**

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

Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml ó 1 vial de 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

##### **Titular de la autorización de comercialización**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Reino Unido

**Fabricante**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 (1) 6311-833

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:****Preparación y administración de Nivolumab BMS**

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

**Cálculo de la dosis:**

La **dosis prescrita** para el paciente se administra en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcular la dosis total a administrar. Puede ser necesario más de un vial de concentrado de Nivolumab BMS para suministrar la dosis total del paciente.

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

**Preparación de la perfusión:**

**Hay que garantizar una manipulación aséptica** al preparar la perfusión. Ésta se debe preparar en una campana de flujo laminar o cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Nivolumab BMS se puede utilizar la administración intravenosa:

- **sin dilución**, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- **tras su dilución** a concentraciones tan bajas como 1 mg/ml. La concentración final de la infusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml. Nivolumab BMS concentrado se puede diluir con:
  - solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
  - solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

**PASO 1**

- Inspeccionar el concentrado de Nivolumab BMS para la detección de partículas o cambios de color. No agitar. El concentrado de Nivolumab BMS es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido que puede contener pocas partículas.

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

## PASO 2

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

## Administración

La perfusión de Nivolumab BMS no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso. Administrar la perfusión de Nivolumab BMS **por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos**.

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

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

La perfusión de Nivolumab BMS es compatible con:

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

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

## Condiciones de conservación y periodo de validez

### Vial sin abrir

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

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

### Perfusión de Nivolumab BMS

La perfusión de Nivolumab BMS se debe completar en un plazo de 24 horas a partir de su preparación. Si no se utiliza inmediatamente, la solución se puede conservar en nevera (2°C-8°C) y protegida de la luz durante hasta 24 horas [un máximo de 4 horas del total de 24 horas se puede mantener a temperatura ambiente (20°C-25°C) y expuesta a la luz ambiental]. Otros tiempos y condiciones de conservación durante su uso son responsabilidad del usuario.

## Eliminación

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