

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 10 mg de nivolumab.
Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 40 mg de nivolumab.
Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de nivolumab.

O nivolumab é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter poucas partículas claras . A solução tem um pH de aproximadamente 6,0 e uma osmolaridade de aproximadamente 340 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nivolumab BMS é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) de histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia, em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de cancro.

Posologia

A dose recomendada de Nivolumab BMS é de 3 mg/kg administrada por via intravenosa durante um período de 60 minutos cada 2 semanas. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar benefício clínico ou até que o tratamento não seja tolerado pelo doente.

Não se recomenda o aumento ou a redução da dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual. Na tabela 1 estão descritas as orientações para a descontinuação permanente ou suspensão da dose. As orientações detalhadas para o controlo de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4.

Tabela 1: Alterações de tratamento recomendadas para Nivolumab BMS

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração no tratamento
Pneumonite imunitária	Pneumonite de grau 2	Suspender Nivolumab BMS até que os sintomas desapareçam, as alterações radiográficas melhorem, e o controlo com corticosteroides estiver terminada
	Pneumonite de grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Nivolumab BMS
Colite imunitária	Diarreia ou colite de grau 2 ou 3	Suspender Nivolumab BMS até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides, se necessária, estiver terminada
	Diarreia ou colite de grau 4	Descontinuar permanentemente Nivolumab BMS
Hepatite imunitária	Elevações de grau 2 da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total	Suspender Nivolumab BMS até que os valores laboratoriais regressem aos valores basais e o controlo com corticosteroides, se necessária, estiver terminada
	Elevações de grau 3 ou 4 da AST, ALT, ou bilirrubina total	Descontinuar permanentemente Nivolumab BMS
Nefrite e disfunção renal imunitárias	Elevações de grau 2 ou 3 da creatinina	Suspender Nivolumab BMS até que a creatinina regresse aos valores basais e o controlo com corticosteroides estiver terminada
	Elevações de grau 4 da creatinina	Descontinuar permanentemente Nivolumab BMS
Endocrinopatias imunitárias	Endocrinopatias sintomáticas (incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisite, insuficiência supra-renal e diabetes)	Suspender Nivolumab BMS até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides (se necessário para sintomas de inflamação aguda) estiver terminada. O Nivolumab BMS deve ser continuado na presença de terapêutica hormonal de substituição desde que não se verifique a presença de sintomas
Erupções cutâneas imunitárias	Erupções cutâneas de grau 3	Suspender a dose até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminada.
	Erupções cutâneas de grau 4	Descontinuar permanentemente Nivolumab BMS

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

^a As recomendações para a utilização de terapêutica hormonal de substituição são disponibilizadas na secção 4.4.

Nivolumab BMS deve também ser permanentemente descontinuado nas reações adversas imunitárias de grau 2 ou 3 que persistam apesar da alteração no tratamento (ver secção 4.4) ou na impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia.

Aos doentes tratados com Nivolumab BMS deve ser fornecido o Cartão de Alerta para o Doente e deve ser cedida informação dos riscos de Nivolumab BMS (ver também o folheto informativo).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nivolumab BMS em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico para doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados relativos a doentes com 75 anos ou mais são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso renal

Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões nesta população.

Compromisso hepático

Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado ou grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população. Nivolumab BMS tem de ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5 \times$ a $3 \times$ o [LSN] e qualquer valor de AST) ou grave (bilirrubina total $> 3 \times$ o LSN e qualquer valor de AST).

Modo de administração

Nivolumab BMS é para administração intravenosa apenas. É administrado por perfusão intravenosa durante um período de 60 minutos. A perfusão tem de ser administrada através de um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas, com tamanho dos poros de $0,2 \mu\text{m}$ a $1,2 \mu\text{m}$.

Nivolumab BMS não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

A dose total de Nivolumab BMS necessária pode ser administrada por perfusão diretamente como solução de 10 mg/ml ou pode ser diluída até 1 mg/ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O nivolumab está associado com reações adversas imunitárias. Os doentes devem ser monitorizados continuamente, pois uma reação adversa com nivolumab pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento com nivolumab.

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, o nivolumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Se for utilizada a imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa, após melhoria deve ser iniciada uma diminuição de dose com pelo menos 1 mês de duração. Uma diminuição rápida pode levar ao agravamento da reação adversa. Deve ser adicionada terapêutica imunossupressora não corticoide se, apesar da utilização dos corticosteroides, existir agravamento ou não houver melhoria. O nivolumab não deve ser retomado enquanto o doente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou de

outra terapêutica imunossupressora. Deve ser utilizada a profilaxia com antibióticos para prevenir infecções oportunistas em doentes a receber terapêutica imunossupressora.

Descontinuar permanentemente nivolumab no caso da recorrência de reação adversa imunitária grave e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.

Pneumonite imunitária

Foram observadas pneumonite ou doença intersticial pulmonar graves, incluindo casos fatais, com o tratamento com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, tais como alterações radiográficas (por exemplo, opacidades em vidro fosco, infiltrados fragmentados), dispneia, e hipoxia. Excluir a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para pneumonite de grau 3 ou 4, o nivolumab tem que ser descontinuado permanentemente, e deve ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para pneumonite de grau 2 (sintomática), o nivolumab deve ser suspenso e iniciados os corticosteroides numa dose equivalente a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, deve ser retomado o nivolumab após diminuição dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, deve ser aumentada a dose de corticosteroides para o equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona e o nivolumab tem que ser descontinuado permanentemente.

Colite imunitária

Foram observadas diarreia ou colite graves com o tratamento com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a diarreia e sintomas adicionais de colite, tais como dor abdominal e presença de muco ou sangue nas fezes. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para diarreia ou colite de grau 4, o nivolumab tem que ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para diarreia ou colite de grau 3, o nivolumab deve ser suspenso e os corticosteroides iniciados numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, nivolumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, o nivolumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de grau 2, o nivolumab deve ser suspenso. A diarreia ou colite persistentes devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, nivolumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, aumentar a dose para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e o nivolumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Hepatite imunitária

Observou-se hepatite grave com o tratamento com nivolumab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite tais como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para elevações das transaminases ou da bilirrubina total de grau 3 ou 4, o nivolumab tem de ser permanentemente descontinuado, devendo ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações das transaminases ou da bilirrubina total de grau 2, o nivolumab deve ser suspenso. Elevações persistentes destes valores laboratoriais devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, o nivolumab pode ser

retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e o nivolumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Nefrite ou disfunção renal imunitárias

Foram observadas nefrite ou disfunção renal graves com o tratamento com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de nefrite e de disfunção renal. A maioria dos doentes apresenta aumentos assintomáticos da creatinina sérica. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia relacionada com a doença.

Para elevações da creatinina de grau 4, o nivolumab tem de ser descontinuado permanentemente e deve ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações da creatinina sérica de grau 2 ou 3, o nivolumab deve ser suspenso, e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, o nivolumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e o nivolumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunitárias

Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência supra-renal, hipofisite, diabetes mellitus, e cetoacidose diabética, com o tratamento com nivolumab.

Os doentes devem ser monitorizados em relação aos sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e alterações na função da tiroide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento, e como indicado com base na avaliação clínica). Os doentes podem apresentar-se com fadiga, dores de cabeça, alterações do estado mental, dor abdominal, alteração dos hábitos intestinais, e hipotensão, ou sintomas não específicos que podem assemelhar-se a outras causas tais como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, os sinais e sintomas de endocrinopatias devem ser considerados relacionados com o sistema imunitário.

Para o hipotireoidismo sintomático, o nivolumab deve ser suspenso, e a terapêutica de substituição da hormona da tiroide deve ser iniciada conforme necessário. Para o hipertireoidismo sintomático, o nivolumab deve ser suspenso e o metimazol deve ser iniciado conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona para suspeitas de inflamação aguda da tiroide. Após melhoria, o nivolumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. A monitorização da função da tiroide deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição hormonal apropriada.

Para insuficiência supra-renal sintomática, suspender o nivolumab, e deve ser iniciada a substituição fisiológica de corticosteroides conforme necessário. A monitorização da função supra-renal e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de corticosteroides apropriada.

Para hipofisite sintomática, o nivolumab deve ser suspenso, e a substituição hormonal deve ser iniciada conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona para suspeitas de inflamação aguda da glândula pituitária. Após melhoria, retomar o nivolumab após redução dos corticosteroides, se necessário. A monitorização da função pituitária e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar a utilização da reposição hormonal apropriada.

Para diabetes sintomática, o nivolumab deve ser suspenso, e deve ser iniciada a reposição com insulina se necessário. A monitorização de glicemia deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de insulina apropriada.

Erupção cutânea imunitária

Foram observadas erupções cutâneas, que poderão ser imunitárias, com o tratamento com nivolumab (ver secção 4.8). O nivolumab deve ser suspenso no caso de erupção cutânea de grau 3 e descontinuado no caso de erupção cutânea de grau 4. As erupções cutâneas graves devem ser controladas com uma dose elevada de corticosteroides equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona.

Deve ser ter-se precaução ao considerar-se o uso de nivolumab num doente que experienciou previamente uma reação adversa imunitária grave da pele no tratamento prévio com outros agentes estimulantes imunitários anticancerígenos.

Outras reações adversas imunitárias

As reações imunitárias seguintes foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com nivolumab em ensaios clínicos entre doses e tipos de tumores: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, e síndrome miasténico.

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o nivolumab deve ser suspenso e administrados corticosteroides. Após melhoria, o nivolumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides. O nivolumab tem que ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunitária grave recorrente, e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.

Reações relacionadas com a perfusão

Nos ensaios clínicos, foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). No caso de reação grave relacionada com a perfusão, a perfusão de nivolumab deve ser descontinuada e deve ser administrada terapêutica médica apropriada. Os doentes com reação ligeira ou moderada relacionada com a perfusão, devem receber nivolumab com monitorização atenta.

Populações especiais

Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e doentes que tenham recebido imunossuppressores sistémicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos dos ensaios clínicos do CPCNP (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, o nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma cuidadosa consideração do risco-benefício potencial numa base individual.

Doentes com ingestão controlada de sódio

Cada ml do medicamento contém 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sódio. Esta informação tem de ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Cartão de Alerta para o Doente

Todos os prescritores de Nivolumab BMS devem estar familiarizados com a informação médica e com as orientações para o controlo. O prescritor deve discutir com o doente os riscos da terapêutica de Nivolumab BMS. O Cartão de Alerta para o Doente será fornecido ao doente em cada prescrição.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano, como tal, não foram realizados estudos de interação farmacocinética. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética do nivolumab.

Outras formas de interação

Imunossupressão sistêmica

O uso de corticosteroides sistêmicos e de outros imunossupressores antes de iniciar o nivolumab, devem ser evitados devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica. Contudo, os corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser utilizados depois de iniciar o nivolumab, para o tratamento de reações adversas imunitárias. Os resultados preliminares mostraram que o uso da imunossupressão sistêmica depois de iniciar o tratamento com nivolumab não parece impossibilitar a resposta de nivolumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de nivolumab em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). A IgG4 humana é conhecida por atravessar a barreira placentária e o nivolumab é uma IgG4, conseqüentemente o nivolumab tem potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O nivolumab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco.

Deve ser utilizada contraceção eficaz por pelo menos 5 meses após a última dose de Nivolumab BMS.

Amamentação

Desconhece-se se o nivolumab é secretado no leite humano. Pelo facto de inúmeros medicamentos, incluindo anticorpos, poderem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído o risco para os recém-nacidos e lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com nivolumab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do nivolumab na fertilidade. Conseqüentemente, o efeito de nivolumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, não é provável que o nivolumab afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido às potenciais reações adversas tais como a fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser alertados para serem cautelosos quando conduzem ou operam máquinas até estarem certos que o nivolumab não os afeta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O nivolumab é mais frequentemente associado a reações adversas imunitárias. A maioria destas, que incluem reações graves, são resolvidas após terapêutica médica apropriada ser iniciada ou o nivolumab ser retirado (ver "Descrição das reações adversas selecionadas" abaixo).

No conjunto de dados agrupados de dois estudos em CPCNP de histologia escamosa (CA209017 e CA209063), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$ dos doentes) foram fadiga (33%), diminuição do apetite (15%), e náuseas (12%). A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados (n=248) do estudo CA209017 e do estudo CA209063 estão apresentadas na tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Medicamento já não autorizado

Tabela 2: Reações adversas em doentes com CPCNP de histologia escamosa tratados com nivolumab 3 mg/kg (estudos CA209017 e CA209063)

Infeções e infestações	
Frequentes	bronquite, infecção do trato respiratório superior
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Pouco frequentes	linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	reação anafilática, hipersensibilidade, reação relacionada com a perfusão
Doenças endócrinas	
Frequentes	hipotireoidismo
Pouco frequentes	insuficiência supra-renal, tiroidite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	neuropatia periférica, cefaleia, tonturas
Pouco frequentes	síndrome miasténico, polineuropatia
Doenças cardíacas	
Pouco frequentes	taquicardia
Doenças vasculares	
Pouco frequentes	vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	pneumonite, dispneia, tosse
Pouco frequentes	infiltração pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	náuseas
Frequentes	diarreia, estomatite, vômitos, dor abdominal, obstipação, boca seca
Pouco frequentes	colite, úlcera duodenal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	erupção cutânea, prurido
Pouco frequentes	urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	dor musculoesquelética ^a , artralgia
Pouco frequentes	polimialgia reumática
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	nefrite tubulo-intersticial, insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	pirexia, edema
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	AST aumentada ^b , ALT aumentada ^b , fosfatase alcalina aumentada ^b , creatinina aumentada ^b , linfócitos diminuídos ^b , contagem de plaquetas diminuída ^b , hemoglobina diminuída ^b , hipercalcemia ^b , hipocalcemia ^b , hipercaliemia ^b , hipocaliemia ^b , hipomagnesemia ^b , hiponatremia ^b
Frequentes	bilirrubina total aumentada ^b , contagem absoluta de neutrófilos diminuída ^b , hipermagnesemia ^b , hipernatremia ^b
Pouco frequentes	lipase aumentada, amilase aumentada

^a Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor mandibular, dor espinal.

^b As frequências refletem a proporção de doentes que teve um agravamento em relação aos níveis basais nos resultados laboratoriais. Ver “Descrição de reações adversas selecionadas, alterações laboratoriais” abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados para as seguintes reações adversas imunitárias são baseados em doentes que receberam nivolumab 3 mg/kg em dois estudos em CPCNP (estudo CA209017 e estudo CA209063, ver secção 5.1). As orientações para o controlo destas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

Pneumonite imunitária

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi 5,2% (13/248). Foram notificados casos de grau 2 e de grau 3 em 2,8% (7/248) e 1,6% (4/248) dos doentes, respetivamente. Não foram notificados casos de grau 4 ou 5 nestes estudos. No estudo de fase 1 MDX1106-03, foi notificada pneumonite, incluindo um caso de grau 4 em 1 doente, em 3/37 doentes (8,1%) com CPCNP a receberem nivolumab 3 mg/kg.

A mediana de tempo para o aparecimento foi de 11,6 semanas (intervalo: 2,6-85,1). Onze doentes receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisona) numa dose inicial mediana de 1,1 mg/kg (intervalo: 0,5-4,0) durante uma duração mediana de 4,3 semanas (intervalo: 0,6-13,1). Oito doentes, incluindo 4 doentes com casos de grau 3, necessitaram de descontinuar permanentemente o nivolumab devido a pneumonite. A resolução ocorreu em todos os 13 doentes com um tempo mediano até resolução de 3,9 semanas (intervalo: 0,6-13,4).

Colite imunitária

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de diarreia ou colite foi de 9,3% (23/248). Foram notificados casos de grau 2 e de grau 3 em 2% (5/248) e 1,6% (4/248) dos doentes, respetivamente. Não foram notificados casos de grau 4 ou 5 nestes estudos.

A mediana de tempo para o aparecimento foi de 5,6 semanas (intervalo: 0,1-91,0). Três doentes, incluindo 2 doentes com um caso de grau 3, receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisona) numa dose inicial mediana de 0,6 mg/kg (intervalo: 0,4-1,3) durante uma duração mediana de 2,0 semanas (intervalo: 1,4-14,1). Um doente com colite de grau 3 necessitou de descontinuar permanentemente nivolumab. Ocorreu resolução em 19 doentes (83%) com um tempo mediano até resolução de 2,0 semanas (intervalo: 0,1-31,0).

Hepatite imunitária

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de anomalias nos testes de função hepática foi de 1,2% (3/248). Não foram notificados casos de grau 3-5 nestes estudos.

A mediana de tempo para o aparecimento foi de 25,1 semanas (intervalo: 4,1-31,1). Nenhum destes doentes recebeu doses elevadas de corticosteroides. Um doente com um aumento das transaminases de grau 2 necessitou de descontinuar permanentemente nivolumab. A resolução ocorreu em 2 doentes (67%) com um tempo mediano até resolução de 4,1 semanas (intervalo: 2,9-22,3⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Nefrite ou insuficiência renal imunitárias

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de nefrite ou de insuficiência renal foi de 3,2% (8/248). Foram notificados casos de grau 2 e de grau 3 em 1,2% (3/248) e 0,4% (1/248) dos doentes, respetivamente. Não foram notificados casos de nefrite ou insuficiência renal de grau 4 ou 5 nestes estudos.

O tempo mediano até aparecimento foi de 10,5 semanas (intervalo: 2,1-27,0). Dois doentes, incluindo um doente com um caso de grau 3 (nefrite tubulointersticial), receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisona) numa dose inicial mediana de 0,8 mg/kg (intervalo: 0,5-1,2) durante uma mediana de tempo de 5,3 semanas (intervalo: 0,9-9,7). A resolução ocorreu em 5 dos doentes (71%), incluindo o caso de grau 3, com uma mediana de tempo para a resolução de 5,9 semanas (intervalo: 0,7-37,6⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Endocrinopatias imunitárias

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de afeções da tireoide, incluindo hipotireoidismo ou tireoidite, foi de 4,4% (11/248). Foram notificados casos de grau 2 em 3,6% (9/248) dos doentes. Não foram notificadas doenças da tireoide de grau 3-5. A incidência de insuficiência supra-renal foi de 0,4% (1/248, grau 3). Não foram notificados casos de hipofisite, diabetes mellitus, ou cetoacidose diabética nestes estudos.

A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 17,8 semanas (intervalo: 6,1-33,1). Os três doentes, incluindo o doente com um caso de insuficiência supra-renal de grau 3, receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisona) numa dose inicial mediana de 1,1 mg/kg (range: 0,5-1,3) durante 2,7 semanas (intervalo: 0,6-4,6). O caso de grau 3 necessitou de descontinuação permanente de nivolumab. A resolução ocorreu em 6 doentes (50%), com um tempo mediano de resolução de 20,6 semanas (0,4-47,6⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Erupções cutâneas imunitárias

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de erupção cutânea foi de 12,1% (30/248). Casos de grau 2 e de grau 3 foram notificados em 1,6% (4/248) e 0,8% (2/248) dos doentes, respetivamente. Não foram notificados casos de grau 4 ou 5 nestes estudos.

A mediana de tempo para o aparecimento foi de 8,1 semanas (intervalo: 0,3-51,9). Nenhum destes doentes receberam doses elevadas de corticosteroides. Dois doentes (1 com erupção cutânea de grau 2 e 1 com erupção cutânea de grau 3) necessitaram de descontinuar permanentemente o nivolumab. A resolução ocorreu em 24 doentes (83%), incluindo os 2 doentes com caso de grau 3, com uma mediana de tempo de resolução de 5,7 semanas (intervalo: 0,1-46,9⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Reações relacionadas com a perfusão

Nos estudos CA209017 e CA209063, a incidência de hipersensibilidade/reações relacionadas com a perfusão foi de 1,6% (4/248). A reação anafilática de grau 3 e a hipersensibilidade de grau 4 foram cada uma notificadas em 1 doente; ambos os casos levaram a descontinuação e resolução com tratamento.

Anomalias laboratoriais

Nos estudos CA209017 e CA209063, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores basais para alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 foi a seguinte: 13,2% para a diminuição dos linfócitos, 9% para a hiponatremia, 2,9% para a hipercalcemia e hipercaliemia, 2,5% para a diminuição da hemoglobina (todos os casos de grau 3), 2,0% para a hipocaliemia, 1,6% para a diminuição da contagem absoluta de neutrófilos, 1,3% para a hipomagnesemia, 1,2% para a hipocalcemia, 0,8% para o aumento de bilirrubina total, e 0,4% para o aumento de AST, diminuição das plaquetas, hipermagnesemia, e hipernatremia. Não houve agravamento para grau 3 ou 4 no aumento de ALT, no aumento da fosfatase alcalina, e no aumento da creatinina.

No estudo CA209017 a hipercalcemia foi notificada mais frequentemente no grupo do nivolumab (31/130, 24%) quando comparado com o grupo de docetaxel (9/124, 7%). A causa exata não é sabida. Embora não tenham sido notificadas situações de hiperparatireoidismo no estudo CA209017, o hiperparatireoidismo imunitário pode ser especialmente considerado caso associado com hipofosfatemia (notificado em 6 doentes hipercalcémicos neste estudo).

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para uma resposta imunitária ao nivolumab. Dos 497 doentes tratados com nivolumab a 3 mg/kg cada 2 semanas e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-fármacos, 51 doentes (10,3%) foram positivos para anticorpos anti-fármacos emergentes com o tratamento através de um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Apenas 4 doentes (0,8%) foram considerados persistentemente positivos. Foram detetados anticorpos neutralizadores em apenas 5 (1,0% do total) dos doentes positivos para anticorpos anti-fármacos. Não houve evidência de alteração do perfil farmacocinético, ou perfil toxicológico associado com o desenvolvimento de anticorpos anti-fármacos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC17.

Mecanismo de ação

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. O nivolumab potencia as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. Em modelos de ratinhos singênicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo de fase 3 aleatorizado vs. docetaxel (CA209017)

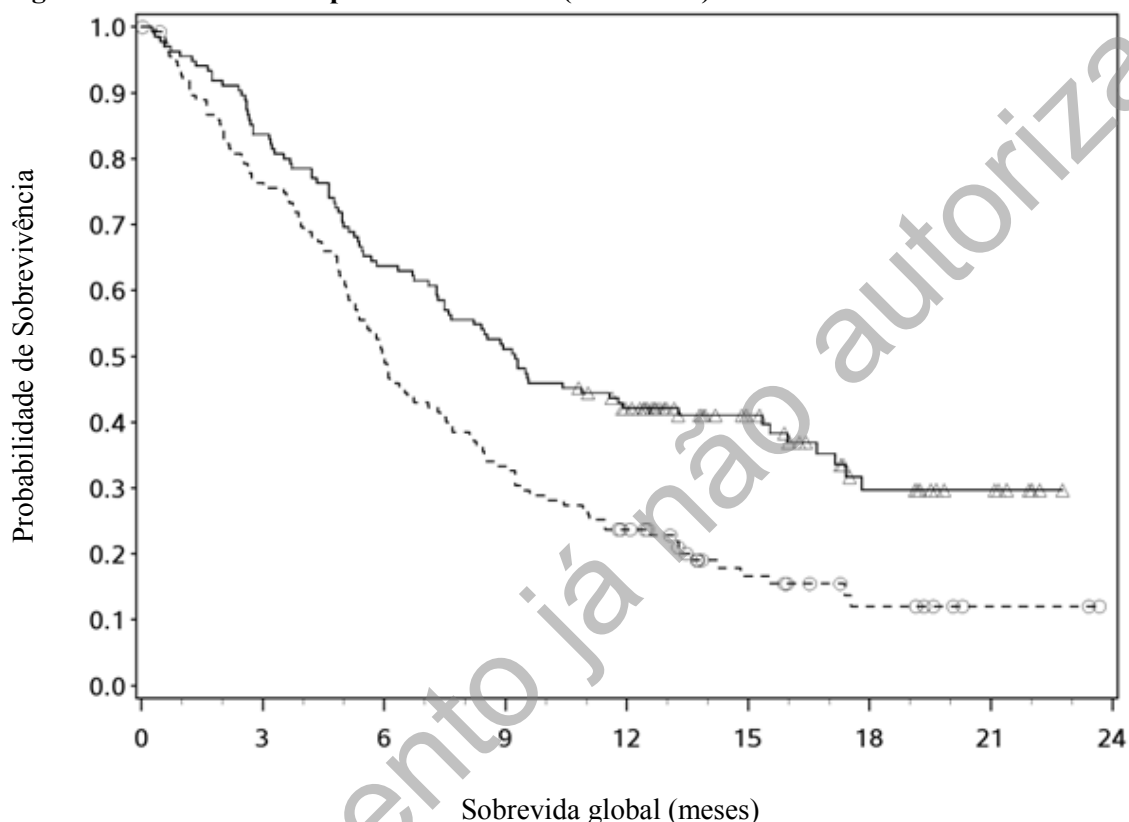
A segurança e eficácia de 3 mg/kg de nivolumab como agente único para o tratamento de CPCNP de histologia escamosa avançado ou metastático, foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, sem ocultação (estudo CA209017). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) que experienciaram progressão da doença durante ou após um regime prévio de quimioterapia de duplete baseado em platina e num estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Os doentes foram incluídos de acordo com o estadió de PD-L1. Os doentes com doença autoimune ativa, doença intersticial pulmonar sintomática, ou metástases cerebrais não tratáveis foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratáveis foram elegíveis caso retornassem neurologicamente ao valor de base pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou numa dose diária estável ou decrescente de <10 mg de equivalente de prednisona.

Um total de 272 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab (n = 135) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a 3 mg/kg cada 2 semanas ou docetaxel (n = 137) a 75 mg/m² cada 3 semanas. O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até intolerância ao tratamento. As avaliações dos tumores, de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), versão 1.1, foram realizadas 9 semanas após a aleatorização e continuadas a cada 6 semanas. A medida primária de eficácia foi a sobrevivência global (*overall survival*, OS). As medidas chave secundárias de eficácia foram a avaliação do investigador quanto à taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR) e quanto à sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PSF). Adicionalmente, a melhoria dos sintomas e do estado geral de saúde foram avaliados utilizando-se o índice de carga sintomática média do *Lung Cancer Symptom Score* (LCSS) e o *EQ-5D Visual Analogue Scale* (EQ-VAS), respetivamente.

As características basais estavam equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 63 anos (intervalo: 39-85) com 44% ≥ 65 anos e 11% ≥ 75 anos. A maioria dos doentes eram caucasianos (93%) e eram do sexo masculino (76%). Trinta e um por cento dos doentes tinha doença progressiva tendo sido notificada como a melhor resposta para o seu regime prévio mais recente e 45% receberam nivolumab no prazo de 3 meses de completar o seu regime prévio mais recente. O valor basal para o estado funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi 0 (24%) ou 1 (76%).

As curvas de Kaplan-Meier para a OS são representadas na Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209017)



Número de doentes em risco	Sobrevivida global (meses)								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
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 (acontecimentos: 86/135), mediana e IC 95%: 9,23 (7,33; 13,27)
 --○-- Docetaxel (acontecimentos: 113/137), mediana e IC 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

Os benefícios da OS observados foram consistentemente demonstrados entre os subgrupos de doentes. O benefício de sobrevivência foi observado independentemente dos doentes terem tumores designados PD-L1 negativos ou PD-L1 positivos (interrupção da expressão de 1%, de 5% ou 10% na membrana do tumor). Contudo, o papel do biomarcador (expressão PD-L1) não foi completamente esclarecido.

O estudo CA209017 incluiu um número limitado de doentes ≥ 75 anos (11 no grupo do nivolumab e 18 no grupo do docetaxel). O nivolumab mostrou ter numericamente menos efeito na OS (HR 1.85; IC 95%: 0,76; 4,51), na PFS (HR=1,76; CI 95%: 0,77; 4,05) e na ORR (9,1% vs 16,7%). Devido ao tamanho reduzido da amostra, não poderão ser retiradas conclusões definitivas destes dados.

Os resultados de eficácia são representados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	86 (63,7)	113 (82,5)
Taxa de risco		0,59
IC 96,85%		(0,43; 0,81)
Valor -p		0,0002
Mediana de meses (IC 95% CI)	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Taxa aos 12 meses (IC 95% CI)	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Resposta objetiva confirmada	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(IC 95%)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Taxa de probabilidades (IC 95%)		2,64 (1,27; 5,49)
Valor-p		0,0083
Resposta completa (RC)	1 (0,7%)	0
Resposta parcial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Doença estável (DE)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Duração mediana de resposta		
Meses (intervalo)	Não atingido (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Mediana de tempo para a resposta		
Meses (intervalo)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Progressão livre de doença		
Acontecimentos	105 (77,8)	122 (89,1)
Taxa de Risco		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)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

A taxa de melhoria dos sintomas associados à doença, tal como medidos pelo LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumab (18,5%) e o grupo de docetaxel (21,2%). A média EQ-VAS aumentou ao longo do tempo para ambos os grupos de tratamento, indicando uma melhoria do estado geral de saúde para os restantes doentes em tratamento.

Estudo de fase 2 de braço único (CA209063)

O CA209063 foi um estudo de braço único, sem ocultação, realizado em 117 doentes com CPNP com histologia escamosa, avançado ou metastático, depois de duas ou mais linhas de terapêutica. Em contrário, foram aplicados critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209017. O nivolumab 3mg/kg mostrou uma taxa de resposta global de 14,5% (IC 95%: 8,7 - 22,2%), uma OS mediana de 8,21 meses (IC 95%: 6,05-10,9 meses), e uma mediana de PFS de 1,87 meses (IC 95% 1,77-3,15 meses). A PFS foi medida pelo RECIST versão 1.1. A taxa estimada de sobrevivência a 1 ano foi de 41%.

Segurança e eficácia em doentes idosos

Não foram notificadas diferenças quanto à segurança ou eficácia entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens (< 65 years). Os dados relativos a doentes com 75 anos ou mais são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com nivolumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores sólidos malignos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do nivolumab é linear no intervalo de doses de 0,1 a 10 mg/kg. A média geométrica da depuração (Cl) e a semi-vida terminal, e a exposição média em estado estacionário a 3 mg/kg cada 2 semanas do nivolumab foram 9,5 ml/h, 26,7 dias e 75.3 µg/ml, respetivamente, baseada numa análise populacional da PK.

A Cl do nivolumab aumentou com o aumento do peso corporal. A dose normalizada para o peso corporal produziu uma concentração de vale estacionária aproximadamente uniforme ao longo de um intervalo de pesos corporais alargado (34-162 kg).

A via metabólica do nivolumab não foi caracterizada. É de esperar que o nivolumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos por via catabólica, da mesma forma que a IgG endógena.

Populações especiais

A análise PK da população sugere que não há diferença entre a Cl do nivolumab com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor, tamanho do tumor, e compromisso hepático. Embora o estado ECOG, a taxa de filtração glomerular basal (*glomerular filtration rate*, GFR), a albumina, o peso corporal, e o compromisso hepático ligeiro tenham um efeito na Cl de nivolumab, o efeito não foi clinicamente significativo.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal na Cl do nivolumab foi avaliado em doentes com compromisso renal ligeiro (GFR < 90 e ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderado (GFR < 60 e ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), ou grave (GFR < 30 e ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) em comparação com o de doentes com função renal normal (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) numa análise PK da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na Cl do nivolumab entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para definir conclusões nesta população (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na Cl do nivolumab foi avaliado em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $1,0 \times$ a $1,5 \times$ LSN ou AST > LSN como definida usando os critérios do *National Cancer Institute* para a disfunção hepática; n = 92) em comparação com o de doentes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN; n = 804) numa análise PK da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na Cl do nivolumab entre doentes com compromisso hepático ligeiro e função hepática normal. O nivolumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirubina total > $1,5 \times$ a $3 \times$ LSN e qualquer valor de AST) ou grave (bilirubina total > $3 \times$ LSN e qualquer valor de AST) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos murinos de gravidez o bloqueio da sinalização PD-L1 tem demonstrado interromper a tolerância para o feto e aumentado a perda fetal. Os efeitos do nivolumab no desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em macacos que receberam nivolumab duas vezes por semana desde o início da organogénese no primeiro trimestre até ao parto, em níveis de exposição 8 ou 35 vezes superiores aos observados na dose clínica de 3 mg/kg de nivolumab (com base na AUC). Verificou-se um aumento de perda fetal dependente da dose e aumento da mortalidade neonatal a partir do terceiro trimestre.

A restante descendência das fêmeas tratadas com nivolumab sobreviveu até ao término da gravidez sem sinais clínicos relacionados com o tratamento, alterações no desenvolvimento normal, efeitos no peso dos órgãos, nem alterações patológicas macro ou microscópicas. Os resultados para os índices de crescimento, tal como para os parâmetros teratogénicos, neurocomportamentais, imunológicos e

clínicos patológicos ao longo do período de 6 meses pós-natal foram comparáveis aos do grupo de controlo. Contudo, com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao nivolumab pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças imunitárias ou alterar a resposta imunitária normal, tendo sido notificadas doenças imunitárias em ratinhos *knockout* PD-1.

Não foram realizados estudos de fertilidade com o nivolumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Manitol (E421)
Ácido pentético (Dietilenotriamina do ácido penta acético)
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. A perfusão de Nivolumab BMS não deve ser administrada concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Após abertura

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento deve ser administrado de imediato por perfusão, ou diluído e administrado por perfusão de imediato.

Após preparação da perfusão

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, a estabilidade química e física do Nivolumab BMS foram demonstradas durante 24 horas a 2°C a 8°C quando protegido da luz e num máximo de 4 horas a 20°C-25°C e à luz ambiente (este período de 4 horas do total das 24 horas deve incluir o período de administração do medicamento).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após preparação da perfusão, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

4 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil azul escuro (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil cinzento (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Preparação e administração

Cálculo da dose:

A dose prescrita para o doente é em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado de Nivolumab BMS para administrar a dose total ao doente.

- A dose total de nivolumab em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de concentrado de Nivolumab BMS para preparar a dose (ml) = dose total em mg, dividida por 10 (a concentração de Nivolumab BMS é de 10 mg/ml).

Preparação da perfusão

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão. A perfusão deve ser preparada em câmara de fluxo de ar laminar ou num espaço próprio para o efeito, utilizando precauções padrão quanto à manipulação segura de agentes intravenosos.

Nivolumab BMS pode ser utilizado para administração intravenosa:

- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada; ou
- após diluição até concentração de 1 mg/ml. A concentração final para perfusão deve estar entre 1 e 10 mg/ml. Para diluir o concentrado de Nivolumab BMS, pode ser utilizado quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Inspeccionar o concentrado de Nivolumab BMS quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. O concentrado de Nivolumab BMS é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas (poucas) partículas claras.
- Retirar o volume necessário de concentrado de Nivolumab BMS utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um frasco para injetáveis estéril de vidro ou recipiente para administração intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração

A perfusão de Nivolumab BMS não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de Nivolumab BMS por via intravenosa durante um período de 60 minutos. A perfusão de Nivolumab BMS não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de Nivolumab BMS é compatível com recipientes de PVC e poliolefinas, frascos para injetáveis de vidro, conjuntos de perfusão em PVC e filtros em linha com membrana de polietersulfona com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.

No final da perfusão de nivolumab, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1026/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Nivolumab BMS em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo o meio de comunicação, as modalidades de distribuição, e outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional tem como objetivo consciencializar acerca dos acontecimentos adversos mediados por resposta imunitária associados à utilização de Nivolumab BMS, como controlá-los e aumentar a consciência dos doentes ou dos prestadores de cuidados de saúde em relação aos sinais e sintomas relevantes para a identificação precoce desses acontecimentos adversos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que em cada Estado Membro onde o Nivolumab BMS é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores expectáveis a prescrever e a utilizar Nivolumab BMS tenham acesso a/sejam fornecidos com o seguinte material educacional:

- Material educacional para os médicos
- Cartão de Alerta para o Doente

O material educacional do médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Guia de Controlo de Reações Adversas

O Guia de Controlo de Reações Adversas deve conter os seguintes elementos-chave:

- Informação relevante (por ex., seriedade, gravidade, frequência, tempo até ao aparecimento das reações adversas, reversibilidade das RAM, caso aplicável) para as seguintes questões de segurança:
 - Pneumonite imunitária
 - Colite imunitária
 - Hepatite imunitária
 - Nefrite imunitária ou disfunção renal
 - Endocrinopatias imunitárias
 - Erupções cutâneas imunitárias
 - Outras RAM imunitárias
- Detalhes de como devem ser minimizadas as questões de segurança através da monitorização e gestão apropriadas.
- **O cartão de alerta para o doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
- Que o tratamento com Nivolumab BMS pode aumentar o risco de:
 - Pneumonite imunitária
 - Colite imunitária
 - Hepatite imunitária
 - Nefrite imunitária ou disfunção renal
 - Endocrinopatias imunitárias
 - Erupções cutâneas imunitárias
 - Outras RAM imunitárias
- Sinais ou sintomas de questões de segurança e quando deverá ser consultado um Profissional de Saúde
- Detalhes dos contactos do prescriptor de Nivolumab BMS

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
1. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve submeter os dados de OS para o estudo CA209017: estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação, de nivolumab vs. docetaxel em doentes com CPCNP de histologia escamosa, avançado ou metastático, que tenham experienciado progressão da doença durante ou após regime prévio de quimioterapia de duplete baseado em platina	O relatório final do estudo deve ser submetido a 31 de dezembro de 2015
2. O valor dos biomarcadores, de modo a prever a eficácia de nivolumab, deve ser mais explorado, especificamente: <ol style="list-style-type: none"> 1. Para continuar a explorar a interrupção ideal da positividade de PD-L1 baseada no método atual utilizado para elucidar se o valor é predictivo da eficácia de nivolumab. Esta análise será conduzida nos estudos CA209037 e CA209066 em doentes com melanoma avançado. 2. Para investigar o valor dos biomarcadores, que não o estadio da expressão de PD-L1, ao nível da membrana celular tumoral pelo IHC (por ex. outros métodos/ensaio, e interrupções associadas, que possam provar maior sensibilidade e especificidade em prever a resposta ao tratamento com base no PD-L1, PD-L2; infiltrados de linfócitos nos tumores com medidas da densidade de CD8+T; sinal de RNA; etc.) como previsão da eficácia de nivolumab. Estas análises adicionais de biomarcadores estão a ocorrer no contexto do estudo CA209-038 e do estudo CA209-066. 3. Para investigar a nível pós-aprovação a relação entre a expressão de PDL-1 e PDL-2 em fase 1 (CA209009, CA209038 e CA209064). 4. Para investigar a análise associativa entre a expressão de PDL-1 e PDL-2 conduzida no estudo CA209-066. 5. Para investigar a nível pós-aprovação a possível alteração no estadio de PD-L1 do tumor durante o tratamento e/ou a progressão do tumor nos estudos CA209-009, CA209-038 e CA209-064. 	<p>30 de setembro de 2015</p> <p>30 de setembro de 2017</p> <p>31 de março de 2017</p> <p>31 de dezembro de 2017</p> <p>30 de setembro de 2017</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
nivolumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 10 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 40 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de nivolumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (dietilenotriamina do ácido penta acético), polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1026/001 frasco para injetáveis de 40 mg
EU/1/15/1026/002 frasco para injetáveis de 100 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado estéril
nivolumab
Via IV

2. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. OUTRAS

Apenas para utilização única.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão nivolumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que guarde consigo o Cartão de Alerta durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nivolumab BMS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nivolumab BMS
3. Como utilizar Nivolumab BMS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nivolumab BMS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nivolumab BMS e para que é utilizado

Nivolumab BMS é um medicamento utilizado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (um tipo de cancro do pulmão) em adultos. Contém a substância ativa nivolumab, que é um anticorpo monoclonal humano. Um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e para se ligar a uma substância alvo específica do organismo.

O nivolumab liga-se a uma substância alvo designada recetor de morte programada 1 (PD-1) que pode bloquear a atividade das células T (um tipo de glóbulos brancos que faz parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Pela fixação ao PD-1, o nivolumab bloqueia a sua ação e previne o bloqueio das células T. Isto ajuda no aumento da sua atividade contra as células do cancro do pulmão.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Nivolumab BMS

Nivolumab BMS não lhe deve ser administrado

- se tem **alergia** ao nivolumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações"). **Fale com o seu médico** se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Nivolumab BMS, pois pode causar:

- **Problemas com os seus pulmões** tais como dificuldade em respirar, ou tosse. Estes podem ser sinais de inflamação dos pulmões (pneumonite ou doença pulmonar intersticial).
- **Diarreia** (fezes aquosas, soltas ou moles), ou quaisquer outros sintomas de **inflamação dos intestinos** (colite), tais como dor de estômago, e muco ou sangue nas fezes.
- **Inflamação do fígado (hepatite)**. Os sinais e sintomas de hepatite podem incluir testes da função do fígado alterados, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), dor na zona direita do estômago, ou cansaço.

- **Inflamação ou problemas com os seus rins.** Os sinais e sintomas podem incluir testes da função dos rins alterados, ou diminuição do volume de urina.
- **Problemas das glândulas que produzem hormonas** (incluindo a pituitária, a tiroide e as glândulas supra-renais) que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sinais e sintomas que estas glândulas não estão a funcionar devidamente podem incluir fadiga (cansaço extremo), alterações no peso ou dor de cabeça e distúrbios visuais.
- **Diabetes** (os sintomas incluem sede excessiva, a passagem de um grande aumento da quantidade de urina, aumento de apetite com perda de peso, sensação de cansaço, sonolência, fraqueza, depressão, irritabilidade e mal-estar geral) ou **cetoacidose diabética** (ácido no sangue produzido pela diabetes).
- **Inflamação da pele** que pode levar a erupção ou prurido

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais ou sintomas ou se estes se agravarem. **Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos.** O seu médico poderá

- dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e para diminuir os seus sintomas,
- suspender a dose seguinte de Nivolumab BMS,
- ou parar por completo o seu tratamento com Nivolumab BMS.

Ter em atenção que estes sinais e sintomas são **por vezes retardados**, e podem-se desenvolver semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar **análises ao sangue** durante o tratamento.

Confirme com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Nivolumab BMS se:

- lhe tiver sido informado que **o cancro alastrou-se para o cérebro;**
- tiver uma **doença autoimune** (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células);
- tiver historial de **inflamação nos pulmões;**
- lhe foram administrados previamente **medicamentos para suprimir o sistema imunitário.**

Crianças e adolescentes

O Nivolumab BMS não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Nivolumab BMS

Antes de lhe ser administrado Nivolumab BMS, informe o seu médico se está a tomar algum medicamento que suprima o seu sistema imunitário, tal como os corticosteroides, pois estes medicamentos podem interferir com o efeito de Nivolumab BMS. Contudo, quando estiver a ser tratado com Nivolumab BMS, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir qualquer efeito secundário que poderá ter durante o seu tratamento e isto não irá afetar o efeito do medicamento.

Informe o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. **Não tome quaisquer outros medicamentos** durante o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida ou pensa estar grávida, a planear engravidar, ou se estiver a amamentar.

Não utilize Nivolumab BMS se estiver grávida, a não ser que o seu médico tenha dito para o fazer. Os efeitos de Nivolumab BMS na mulher grávida não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, nivolumab, possa prejudicar um bebé ainda por nascer.

- Se estiver em risco de engravidar, tem de utilizar **métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com Nivolumab BMS e durante pelo menos 5 meses após a última dose de Nivolumab BMS.
- Se engravidar durante o tratamento com Nivolumab BMS **informe o seu médico.**

Não se sabe se o nivolumab passa para o leite materno. Não se pode excluir o risco para o lactente que é amamentado. **Fale com o seu médico** para saber se pode amamentar durante ou após o tratamento com Nivolumab BMS.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que o nivolumab afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas; no entanto, tenha precaução quando realiza essas atividades até estar certo de que o nivolumab não o afeta.

Nivolumab BMS contém sódio

Informe o seu médico se estiver numa dieta com baixo teor de sódio (baixo teor de sal) antes de lhe ser administrado Nivolumab BMS. Este medicamento contém 2,5 mg de sódio por ml de concentrado.

Também encontrará esta informação no Cartão de Alerta para o Doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este Cartão de Alerta e que o mostre ao seu acompanhante ou ao prestador de cuidados de saúde.

3. Como utilizar Nivolumab BMS

Que quantidade de Nivolumab BMS é administrada

A quantidade de Nivolumab BMS que lhe será administrada, será calculada com base no seu peso corporal. A dose recomendada é de 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal. Dependendo da sua dose, a quantidade apropriada de Nivolumab BMS pode ser diluída, antes da administração, com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Nivolumab BMS para se ter a dose necessária.

Como Nivolumab BMS é administrado

Nivolumab BMS será administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

Nivolumab BMS será administrado como perfusão (gota a gota) numa veia (por via intravenosa) durante um período de 60 minutos, a cada 2 semanas. O seu médico continuará a dar-lhe Nivolumab BMS enquanto beneficiar dele ou até não tolerar o tratamento.

Se lhe faltar uma dose de Nivolumab BMS

É muito importante que receba todas as doses de Nivolumab BMS. Se faltou uma administração da dose, pergunte ao médico quando deverá receber a dose seguinte.

Se parar de utilizar Nivolumab BMS

A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com Nivolumab BMS a não ser que o tenha discutido com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá o assunto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Tenha conhecimento de sintomas de inflamação importantes. O Nivolumab BMS atua no seu sistema imunitário e pode causar inflamação em algumas partes do seu organismo. A inflamação pode causar lesões graves ao seu organismo e algumas situações inflamatórias podem ser potencialmente fatais necessitando de tratamento ou que o nivolumab seja retirado.

Os seguintes efeitos secundários foram notificados em ensaios clínicos com nivolumab:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diminuição do apetite
- Náuseas
- Sentir-se cansado ou fraco

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Função diminuída da glândula tiroide, que pode causar cansaço ou ganho de peso
- Inflamação dos nervos causando adormecimento, fraqueza, sensação de formigueiro ou queimadura nos braços e pernas, dor de cabeça, tonturas
- Inflamação dos pulmões (pneumonite), caracterizada por tosse e dificuldade em respirar, falta de ar (dispneia), tosse
- Diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), úlceras na boca e feridas herpéticas (estomatite), vômitos, dor no estômago, prisão de ventre, boca seca
- Erupção na pele, prurido.
- Dor nos músculos, ossos e articulações
- Febre, edema (inchaço)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Bronquite, infeções do trato respiratório superior
- Doença que causa inflamação ou inchaço de um gânglio linfático (linfadenite de Kikuchi)
- Reação alérgica, reações associadas à administração do medicamento
- Funcionamento inadequado das glândulas supra-renais, inflamação da glândula da tiroide
- Condição em que os músculos tornam-se fracos e cansam-se facilmente (síndrome miasténico), danos nos nervos em diferentes partes do corpo que podem causar diminuição dos sentidos ou afetar o movimento
- Ritmo do coração acelerado
- Inflamação dos vasos sanguíneos
- Fluido nos pulmões
- Inflamação do intestino (colite), úlcera do intestino delgado
- Urticária (prurido, erupção na pele irregular)
- Inflamação dos músculos causando dor ou rigidez
- Doença nos rins, insuficiência nos rins

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos secundários. Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Alterações nos resultados dos testes

O Nivolumab BMS pode causar alterações nos resultados dos testes realizados pelo médico. Estão incluídos:

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio) no sangue, dos glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) no sangue ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Testes da função do fígado alterados (aumentos das enzimas do fígado aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase ou fosfatase alcalina no sangue, níveis aumentados de bilirrubina no sangue)
- Testes de função dos rins alterados (níveis aumentados de creatinina no sangue)
- Alteração dos níveis sanguíneos de cálcio, potássio, magnésio, ou sódio
- Aumento dos níveis da enzima que degrada os lípidos e da enzima que degrada o amido

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nivolumab BMS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nivolumab BMS

- A substância ativa é o nivolumab.
Cada ml do concentrado estéril de solução para perfusão contém 10 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis contém 40 mg (em 4 ml) ou 100 mg (em 10 ml) de nivolumab
- Os outros componentes são citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio (ver secção 2 "Nivolumab BMS contém sódio"), manitol (E421), ácido pentético (dietilenotriamina do ácido penta acético), polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Nivolumab BMS e conteúdo da embalagem

O Nivolumab BMS concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido e pode conter algumas partículas claras.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de 4 ml ou 1 frasco para injetáveis de 10 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400

Norge

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**Preparação e administração de Nivolumab BMS**

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose

A **dose prescrita** para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado de Nivolumab BMS para administrar a dose total ao doente.

- A **dose total de nivolumab** em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O **volume de concentrado de Nivolumab BMS** para preparar a dose (ml) = dose total em mg, dividida por 10 (a concentração de Nivolumab BMS é de 10 mg/ml).

Preparação da perfusão

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão. A perfusão deve ser preparada em câmara de fluxo de ar laminar ou num espaço próprio para o efeito, utilizando precauções padrão quanto à manipulação segura de agentes intravenosos.

O Nivolumab BMS pode ser utilizado para administração intravenosa:

- **sem diluição**, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
- ou
- **após diluição** até à concentração de 1 mg/ml. A concentração final deve estar entre 1 e 10 mg/ml. Para diluir o concentrado de Nivolumab BMS, pode utilizar quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Inspeccionar o concentrado de Nivolumab BMS quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. O concentrado de Nivolumab BMS é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas (pouca) partículas claras.
- Retirar o volume necessário de concentrado Nivolumab BMS utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um frasco para injetáveis estéril de vidro ou recipiente para administração intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração

A perfusão de Nivolumab BMS não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. Administrar a perfusão de Nivolumab BMS por **via intravenosa durante um período de 60 minutos**.

Nivolumab BMS não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de Nivolumab BMS é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefinas
- Frascos para injetáveis de vidro
- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha com membrana de polietersulfona com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm

Após administração da dose de nivolumab, fazer correr na linha solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Condições de conservação e prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

Nivolumab BMS tem de ser **conservado no frigorífico** (2°C a 8°C). Os frascos para injetáveis têm de ser conservados na embalagem de origem para proteger da luz. Nivolumab BMS não deve ser congelado.

Não utilize Nivolumab BMS após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Perfusão de Nivolumab BMS

A administração da perfusão de Nivolumab BMS deve ser completada até 24 horas após a preparação. Se não for utilizada de imediato, a solução pode ser conservada refrigerada (2°C-8°C) e protegida da luz até 24 horas [um máximo de 4 horas do total das 24 horas pode ser à temperatura ambiente (20°C-25°C) e à luz ambiente]. Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.