



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **10670**

BUENOS AIRES, **26 SEP 2016**

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-548-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y nueva indicación para la especialidad medicinal denominada OPDIVO/NIVOLUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSION, autorizado por el certificado N° 57.870.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que de fojas 555, 556, 557, 559, 560 Y 561 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° = 10670

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. los rótulos, prospectos, información para el paciente y nueva indicación terapéutica, para la especialidad medicinal denominada OPDIVO/NIVOLUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSION, autorizada por el Certificado N° 57.870, cuyos textos constan de fojas 536 a 541, 542 a 547 y 548 a 553 para rótulos, desglosándose las fojas 536 a 541; de fojas 321 a 383, 384 a 446 y 447 a 509 para prospectos desglosándose las fojas 321 a 383; de fojas 511 a 518, 519 a 526 y 527 a 534 para información para el paciente, desglosándose fojas 511 a 518.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.870 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con el rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº = 10670

gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,  
archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-548-16-4

DISPOSICIÓN Nº = 10670

mjrl

**Dr. ROBERTO LÓPEZ**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **10670** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.870 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: OPDIVO/NIVOLUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1935/16

Tramitado por expediente N° 1-47-4540/15-2

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO	DATO AUTORIZADO
RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 1935/16	Rótulos: fojas 536 a 541, 542 a 547 y 548 a 553, se desglosa 536 a 541. Prospectos: fojas 321 a 383, 384 a 446 y 447 a 509. Se desglosa 321 a 383. Información para el paciente: 511 a 518, 519 a

*Handwritten signature and number 9*

*Handwritten number 1*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

		526 y 527 a 534. Se desglosa 511 a 518
NUEVA INDICACIÓN TERAPÉUTICA	<p>Como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático sin mutación BRAF V600(wild type).</p> <p>Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático positivo para la mutación BRF V600.</p> <p>En combinación con ipilimumab, esta indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático.</p> <p>En cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas (NSCLC)está</p>	<p>Como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático sin mutación BRAF V600 (wild type).</p> <p>Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático positivo para la mutación BRF V600.</p> <p>En combinación con ipilimumab, esta indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático.</p> <p>En cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas (NSCLC)está</p>

*Handwritten signature*

*Handwritten mark*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

	<p>indicado para el tratamiento de pacientes que muestran progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.</p> <p>En carcinoma de células renales está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.</p>	<p>indicado para el tratamiento de pacientes que muestran progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.</p> <p>En carcinoma de células renales está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.</p> <p>En linfoma de Hodgkin</p>
--	--	---

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

		clásico esta indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico que ha presentado recidiva o progresión luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y tratamiento con brentuximab vedotina post trasplante.
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 57.870 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **26 SEP 2016**

Expediente N° 1-47-1110-548-16-4

DISPOSICION N°

**10670**

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

- 10670

26 SEP 2016



## Proyecto de Prospecto

# OPDIVO® (NIVOLUMAB)

## Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

OPDIVO (NIVOLUMAB) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (62,9 mg), cloruro de sodio (31,2 mg), manitol (321 mg), ácido pentético (0,0856 mg), polisorbato 80 (2,14 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (27,6 mg), cloruro de sodio (13,7 mg), manitol (141 mg), ácido pentético (0,0376 mg), polisorbato 80 (0,940 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG4 kappa. Código ATC: L01XC17.

### INDICACIONES Y USO

#### Melanoma irresecable o metastásico

- OPDIVO® (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild- type).
- OPDIVO (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
- OPDIVO (nivolumab), en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

#### Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

0 1

### **Carcinoma de células renales (RCC)**

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

### **Linfoma de Hodgkin clásico**

OPDIVO (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y tratamiento con brentuximab vedotina post trasplante.

## **POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis recomendada para Melanoma**

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente recomendada de OPDIVO, como monoterapia, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer el Prospecto completo de Prescripción para ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

### **Dosis recomendada para NSCLC**

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

### **Dosis recomendada para RCC**

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

### **Dosis recomendada para cHL**

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

### **Modificaciones de la dosis recomendada**

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab.

0 1

Bristol-Myers Squibb A.S.  
PAULA S. C. EGITTO  
Apoderada

-10670

323

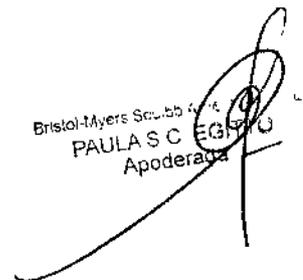
No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

9

7

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S C EG  
Apoderada



170

324

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO**

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Colitis	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Diarrea o colitis de Grado 3	Suspender la dosis <sup>a</sup> cuando se administra como monoterapia
		Discontinuar permanentemente cuando se administra con ipilimumab
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal, o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces el límite superior del rango normal	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	AST o ALT más de 5 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total más de 3 veces el límite superior del rango normal	Discontinuar permanentemente
Hipofisitis	Hipofisitis de Grado 2 o 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo I	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Hiper glucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el límite superior del rango normal	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Creatinina sérica más de 6 veces el límite superior del rango normal	Discontinuar permanentemente
Erupción	Erupción de Grado 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Erupción de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Encefalitis	Signos o síntomas neurológicos moderados o severos de reciente aparición	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Encefalitis mediada por la respuesta inmune	Discontinuar permanentemente

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO**

Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3	
	Primera ocurrencia	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas	Discontinuar permanentemente
	Reacciones adversas persistentes de Grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más	Discontinuar permanentemente

\*La toxicidad se calificó según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

<sup>a</sup> Reiniciar el tratamiento cuando la reacción adversa vuelva a Grado 0 o 1.

**Preparación y administración**

Inspeccionar visualmente la solución del producto farmacológico en busca de partículas y decoloración antes de su administración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar el vial si la solución se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar el vial.

**Preparación**

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

**Almacenamiento de la infusión**

El producto no contiene conservantes.

Luego de su preparación, conservar la infusión de OPDIVO en alguna de las siguientes condiciones:

- a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o

Handwritten marks: a circle and an arrow.

Bristol-Myers Squibb  
 PAULA R.C. ECITTO  
 Apoderada

1000  
328

- en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión.

No congelar.

### **Administración**

Administrar la infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros a 1,2 micrómetros).

No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, infundir OPDIVO primero, seguido por ipilimumab el mismo día. Usar bolsas y filtros para infusión separados para cada infusión.

### **FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL) en vial para dosis única.

### **CONTRAINDICACIONES**

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Neumonitis mediada por la respuesta inmune**

Se produjeron casos de neumonitis mediados por la respuesta inmune, que se definen por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos casos fatales, con el tratamiento con OPDIVO. En la experiencia en ensayos clínicos en pacientes que reciben OPDIVO, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune con resultado fatal en el 0,2% (5/2166) de los pacientes. Los cinco casos fatales se produjeron en un estudio de hallazgo de dosis, con dosis de OPDIVO de 1 mg/kg (dos pacientes), 3 mg/kg (dos pacientes) y 10 mg/kg (un paciente).

En la experiencia recogida en los ensayos clínicos realizados en 501 pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO con ipilimumab, en el Ensayo 4 (n=94), el Ensayo 7 (n=313) y en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94), se produjo neumonitis fatal mediada por la respuesta inmune en el 0,2% (1/501) de los pacientes. En el Ensayo 4, hubo seis pacientes más que murieron sin resolución de los hallazgos respiratorios anormales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o superior, seguido por la

1

reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

## Melanoma

### *OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (14/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con neumonitis de Grado 3 y 12 pacientes con neumonitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,2 meses (rango: 25 días a 9,7 meses). La neumonitis de Grado 3 condujo a la discontinuación permanente en un paciente (0,1%), y la neumonitis de Grado 2 llevó a la suspensión de OPDIVO en ocho pacientes (1,0%). Los 14 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 18 días (rango: 4 días a 1,2 meses). Se produjo la resolución completa (definida como la resolución completa de los síntomas con finalización de los corticosteroides) en 11 pacientes. Ninguno de los siete pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución presentaron recurrencia de la neumonitis.

### *OPDIVO con ipilimumab*

En los Ensayos 4 y 7, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: 1 caso de neumonitis fatal, 6 de Grado 3, 17 de Grado 2 y 1 de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en nueve pacientes (2,2%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 15 pacientes (3,7%). Veintiún pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Un paciente con neumonitis de Grado 2 requirió ácido micofenólico además de altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 17 pacientes. Entre los ocho pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, uno presentó recurrencia de la neumonitis mediada por la respuesta inmune.

## NSCLC

En el Ensayo 3, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 3,4% (10/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. De estos 10 pacientes, hubo cinco con neumonitis mediada por la respuesta inmune de Grado 3, dos de Grado 2 y tres de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 7,2 meses (rango: 2,7 a 13,1 meses). Los cinco pacientes con neumonitis de Grado 3 y uno de los dos pacientes con neumonitis de Grado 2 recibieron corticosteroides en altas dosis y discontinuaron OPDIVO permanentemente; dos de estos siete tuvieron documentación radiográfica de haber logrado la resolución completa de la neumonitis. En un paciente con neumonitis de Grado 2 se suspendió temporalmente la administración de OPDIVO, recibió bajas dosis de corticosteroides, experimentó la resolución completa y fue tratado nuevamente, sin recurrencia de la neumonitis.

## RCC

En el Ensayo 6, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 5% (21/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 18% (73/397) de los pacientes que recibieron everolimus. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (18/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (uno con Grado 4, cuatro con Grado 3, doce con Grado 2, y uno con Grado 1). En dos de los pacientes, se produjo neumonitis luego de que recibieran OPDIVO seguido por everolimus. Un paciente con neumonitis en curso murió debido a la progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,82 meses (rango: 2 días a 22,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,3 meses (rango: 0,3 a 9,8 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en seis pacientes. Se demoró la administración de la dosis en nueve pacientes. Siete pacientes presentaron la resolución completa. Entre los seis pacientes que reiniciaron OPDIVO, tres no tuvieron recurrencia de la neumonitis.

## cHL

En los Ensayos 8 y 9, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 4,9% (13/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,4% (9/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y ocho casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Los nueve pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en siete de ellos. Un paciente discontinuó permanentemente OPDIVO debido a neumonitis de Grado 2. Se produjo un retraso de la dosis en tres pacientes. Cinco pacientes reiniciaron OPDIVO, de los cuales ninguno presentó recurrencia de la neumonitis.

## Colitis mediada por la respuesta inmune

Con el tratamiento con OPDIVO se puede producir colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Cuando se administra como monoterapia, suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

## Melanoma

### OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo diarrea o colitis en el 31% (242/787) de los pacientes. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 4,1% (32/787) de los pacientes: 20 pacientes con colitis de Grado 3, 10 pacientes con colitis de Grado 2 y dos pacientes con colitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 5,6 meses (rango: 3 días a 13,1 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en siete pacientes (0,9%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Treinta pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 4,2 meses (rango: 3 días a 9,3 meses). Tres pacientes con colitis de Grado 2 o 3 requirieron la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa (definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en 17 pacientes. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, dos presentaron recurrencia de la colitis mediada por la respuesta inmune.

### OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo diarrea o colitis en el 56% (228/407) de los pacientes. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes: 2 pacientes con colitis de Grado 4, 60 pacientes con colitis de Grado 3, 32 pacientes con colitis de Grado 2, y 13 pacientes con colitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en 64 pacientes (16%), o a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 30 pacientes (7%). Ciento tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 11,7 meses). Veinticinco pacientes requirieron la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 80 pacientes. Entre los 29 pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, ocho presentaron recurrencia de la colitis mediada por la respuesta inmune. En el Ensayo 4, hubo tres pacientes que murieron sin resolución de la colitis mediada por la respuesta inmune.

## NSCLC

En el Ensayo 3, se produjo diarrea o colitis en el 17% (50/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,4% (7/287) de los pacientes: tres pacientes con Grado 3, dos pacientes con Grado 2, y dos pacientes con Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio en estos siete pacientes fue de 2,7 meses (rango: 4 semanas a 19 meses). Los siete pacientes recibieron corticosteroides; seis de estos siete pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis durante una mediana de 2,9 semanas (rango: 1 semana a 2,1 meses). Un paciente con colitis de Grado 3 discontinuó OPDIVO en forma permanente. Los siete pacientes experimentaron la resolución completa. Cinco de los siete pacientes fueron tratados nuevamente tras la resolución completa, sin recurrencia de la diarrea o colitis.

1

330

## RCC

En el Ensayo 6, se produjo diarrea o colitis en el 25% (100/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 32% (126/397) de los pacientes que recibieron everolimus. Se produjo diarrea o colitis mediada por la respuesta inmune en el 3,2% (13/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco pacientes con Grado 3, siete con Grado 2, y uno con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,8 meses (rango: 2 días a 15,6 meses). La mediana de la duración fue de 1,3 meses (rango: 0,2 a 3,9 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en cuatro pacientes. Se demoró la administración de la dosis en nueve pacientes. Doce pacientes presentaron una resolución completa. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, cuatro no tuvieron recurrencia de la diarrea o colitis.

## cHL

En los Ensayos 8 y 9, se produjo diarrea o colitis en el 30% (80/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo diarrea mediada por la respuesta inmune (Grado 3) en el 1,1% (3/263) de los pacientes.

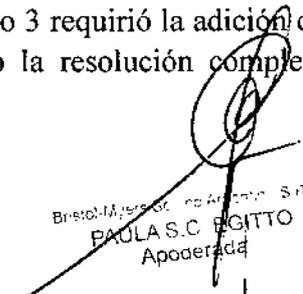
## Hepatitis mediada por la respuesta inmune

La hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se puede producir con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

## Melanoma

### *OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 2,3% (18/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: 3 pacientes con hepatitis de Grado 4, 11 pacientes con hepatitis de Grado 3, y 4 pacientes con hepatitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en cinco pacientes (0,6%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Los 18 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 28 días (rango: 5 días a 2 meses). Un paciente con hepatitis de Grado 3 requirió la adición de ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa

  
Bristol-Myers Squibb, Inc.  
PAULA S.C. EGITTO  
ApoDERada

(definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en 13 pacientes. Entre los cuatro pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, uno presentó recurrencia de la hepatitis mediada por la respuesta inmune.

**OPDIVO con ipilimumab**

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: 8 pacientes con hepatitis de Grado 4, 37 pacientes con hepatitis de Grado 3, 5 pacientes con hepatitis de Grado 2, y 1 paciente con hepatitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en 26 pacientes (6%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 21 pacientes (5%). Cuarenta y siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Un paciente (con hepatitis de Grado 3) requirió infliximab, y cuatro pacientes (tres pacientes con elevaciones de transaminasas de Grado 3 o 4, y un paciente con hepatitis autoinmune de Grado 3) requirieron ácido micofenólico además de las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 38 pacientes. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, uno presentó recurrencia de la hepatitis.

**NSCLC**

En el Ensayo 3, un paciente desarrolló hepatitis mediada por la respuesta inmune (0,3%) luego de 7,8 meses de exposición a OPDIVO. El evento se resolvió tras la suspensión temporaria de OPDIVO y la administración de altas dosis de corticosteroides. La hepatitis mediada por la respuesta inmune recurrió tras reiniciar OPDIVO, lo cual ocasionó la discontinuación permanente del tratamiento.

**RCC**

En el Ensayo 6, hubo mayor incidencia de anomalías en los análisis de la función hepática en comparación con la condición basal, con aumentos de AST (33% versus 39%), fosfatasa alcalina (32% versus 32%), ALT (22% versus 31%) y bilirrubina total (9% versus 3,5%) en las ramas de OPDIVO y everolimus, respectivamente. Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió inmunosupresión sistémica en el 1,5% (6/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco con Grado 3 y uno con Grado 2). Ninguno de los seis pacientes tuvo metástasis hepática. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 14 días a 5,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (rango: 0,9 a 16,3 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en cuatro pacientes. Se demoró la administración de dosis en todos los pacientes. Cinco pacientes presentaron resolución completa. Entre los tres pacientes que reiniciaron OPDIVO, dos no tuvieron recurrencia de las anomalías en los análisis de la función hepática. Un paciente con nefritis mediada por la respuesta inmune desarrolló insuficiencia hepática en la fecha de su muerte.

✓

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S C EGITTO  
Apoderada

**cHL**

En los Ensayos 8 y 9, se produjo hepatitis en el 11% (30/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 3,4% (9/263) de los pacientes (siete casos de Grado 3 y dos de Grado 2), con una mediana del tiempo hasta su presentación de 2,4 meses (rango de 1,5 a 6 meses). Tres pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO, y cinco pacientes tuvieron una demora de la dosis. Los nueve pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y un paciente también recibió ácido micofenólico, con resolución observada en siete pacientes. Entre los seis pacientes que reiniciaron OPDIVO, uno presentó recurrencia del evento.

**Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune**

**Hipofisitis**

Se puede producir hipofisitis con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3), y discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

**Melanoma**

*OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hipofisitis en el 0,9% (7/787) de los pacientes: dos pacientes con hipofisitis de Grado 3, tres pacientes con hipofisitis de Grado 2, y dos pacientes con hipofisitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,5 meses (rango: 1,6 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión de OPDIVO en un paciente (0,1%). Tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 22 días (rango: 5 a 26 días).

*OPDIVO con ipilimumab*

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes: 8 pacientes con hipofisitis de Grado 3, 25 pacientes con hipofisitis de Grado 2, y 3 pacientes con hipofisitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en cuatro pacientes (1,0%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 16 pacientes (3,9%). Veinte pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

**RCC**

1

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S C  
Apoderada

En el Ensayo 6, se produjo hipofisitis en el 0,5% (2/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO. El tiempo hasta el inicio para el evento de Grado 3 fue de 9,2 meses, y para el evento de Grado 1 fue de 3,2 meses. Ambos pacientes recibieron dosis de reemplazo de esteroides. El evento de Grado 3 causó la discontinuación permanente, y el otro paciente con el evento de Grado 1 discontinuó el tratamiento debido a la enfermedad progresiva. Ninguno de los pacientes alcanzó la resolución completa ni reinició el tratamiento con OPDIVO.

### **Insuficiencia adrenal**

Se puede producir insuficiencia adrenal con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal durante y después del tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

### **Melanoma**

#### *OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (8/787) de los pacientes: dos pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 3, cinco pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 2, y un paciente con insuficiencia adrenal de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,6 meses (rango: 15 días a 5,0 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la suspensión de OPDIVO en cuatro pacientes (0,5%). Un paciente recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante 11 días.

#### *OPDIVO con ipilimumab*

En los Ensayos 4 y 7, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes: un paciente con insuficiencia adrenal de Grado 4, siete pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 3, 11 pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 2, y dos pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en siete pacientes (1,7%). Siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

### **NSCLC**

En el Ensayo 3, el 0,3% (1/287) de los pacientes tratados con OPDIVO desarrollaron insuficiencia adrenal.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo insuficiencia adrenal en el 2,0% (8/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (tres con Grado 3, cuatro con Grado 2, y uno con Grado 1). La mediana del

tiempo hasta el inicio fue de 5,8 meses (rango: 22 días a 20,9 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en un paciente. Se demoró la administración de dosis en cinco pacientes.

### **cHL**

En los Ensayos 8 y 9, se produjo insuficiencia adrenal (Grado 2) en el 0,4% (1/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO.

### **Hipotiroidismo e hipertiroidismo**

Se pueden producir trastornos tiroideos con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

### **Melanoma**

#### ***OPDIVO como monoterapia***

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis en el 9% (73/787) de los pacientes: un paciente con hipotiroidismo de Grado 3, 37 pacientes con hipotiroidismo de Grado 2 y 35 pacientes con hipotiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 15 días a 13,8 meses). Se produjo la resolución en 26 pacientes. El manejo del hipotiroidismo incluyó levotiroxina en 56 pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 4,4% (35/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: un paciente con hipertiroidismo de Grado 3, 12 pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 y 22 pacientes con hipertiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 13,4 meses). Se produjo la resolución en 27 pacientes. El manejo del hipertiroidismo incluyó metimazol (cinco pacientes), carbimazol (cuatro pacientes) y propiltiouracilo (dos pacientes).

#### ***OPDIVO con ipilimumab***

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis en el 22% (89/407) de los pacientes: seis pacientes con hipotiroidismo de Grado 3, 47 pacientes con hipotiroidismo de Grado 2 y 36 pacientes con hipotiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Se produjo la resolución en 40 pacientes. El manejo del hipotiroidismo incluyó levotiroxina (65 pacientes).

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: cuatro pacientes con hipertiroidismo de Grado 3, 17 pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 y 13 pacientes con hipertiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Se produjo la resolución en 32 pacientes. El manejo del hipertiroidismo incluyó metimazol (diez pacientes) y carbimazol (ocho pacientes).

**NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo hipotiroidismo de Grado 1 o Grado 2, incluida tiroiditis, en el 7% (20/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 0% (0/268) de los pacientes que recibieron docetaxel, mientras que se registró elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en el 17% de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 5% de los pacientes que recibieron docetaxel. La mediana del tiempo hasta el inicio del hipotiroidismo/tiroiditis fue de 2,9 meses (rango: 1,4 a 11,8 meses). Los 20 pacientes recibieron levotiroxina. Dos pacientes recibieron corticosteroides; uno de ellos recibió corticosteroides en altas dosis. Se registró la resolución completa del hipotiroidismo en un paciente. OPDIVO fue suspendido temporalmente debido a hipotiroidismo/tiroiditis en tres pacientes; ningún paciente discontinuó OPDIVO debido a hipotiroidismo/tiroiditis.

Se produjo hipertiroidismo de Grado 1 o Grado 2 en el 1,4% (4/287) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 4,1 semanas a 2,8 meses). Dos de los cuatro pacientes recibieron metimazol, y un paciente recibió también tratamiento con corticosteroides en altas dosis. Los cuatro pacientes experimentaron la resolución completa.

**RCC**

En el Ensayo 6, se produjo enfermedad tiroidea en el 11% (43/406) de los pacientes tratados con OPDIVO, incluido un evento de Grado 3, y en 12/397 (3,0%) pacientes tratados con everolimus. Se registró hipotiroidismo/tiroiditis en el 8% (33/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (dos pacientes con Grado 3, 17 pacientes con Grado 2, y 14 pacientes con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 15 días a 13,6 meses). Veintiocho de los 33 pacientes recibieron levotiroxina. Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Se demoró la administración de la dosis en cuatro pacientes. Cuatro pacientes, incluidos tres pacientes que nunca requirieron levotiroxina, presentaron la resolución completa, y tres de estos cuatro pacientes continuaron con OPDIVO durante todo el evento.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,5% (10/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco pacientes con Grado 2 y cinco pacientes con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 24 días a 14,2 meses). Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Siete pacientes alcanzaron la resolución completa. Siete fueron tratados durante el evento, y en dos se demoró la administración de la dosis, sin recurrencia del hipertiroidismo cuando se reinició OPDIVO. Cuatro pacientes desarrollaron hipertiroidismo seguido por hipotiroidismo.

**cHL**

En los Ensayos 8 y 9, se produjo hipotiroidismo/tiroiditis en el 12% (32/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO (18 de Grado 2 y 14 de Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Veinte de los 32 pacientes recibieron levotiroxina. Dos pacientes tuvieron una demora de la dosis. No se requirió terapia inmunosupresora para el hipotiroidismo.

330

330

Se produjo hipertiroidismo en el 1,5% (4/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO (tres de Grado 2 y uno de Grado 1). El tiempo hasta el inicio varió de 1 a 2,5 meses.

**Diabetes mellitus tipo 1**

Se puede producir diabetes mellitus tipo 1 con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Administrar insulina en caso de diabetes tipo 1 y suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

**Melanoma**

*OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 0,8% (6/787) de los pacientes: dos pacientes con eventos de Grado 3, tres pacientes con eventos de Grado 2 y un paciente con evento de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,6 meses (rango: 1,4 a 12 meses). Cuatro pacientes iniciaron tratamiento con insulina, y cuatro pacientes iniciaron tratamiento hipoglucémico oral.

*OPDIVO con ipilimumab*

En los Ensayos 4 y 7, se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 1,5% (6/407) de los pacientes: tres pacientes con eventos de Grado 4, un paciente con evento de Grado 3, un paciente con evento de Grado 2 y un paciente con evento de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). La diabetes de Grado 4 condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en un paciente, y la diabetes de Grado 3 condujo a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en un paciente. Seis pacientes iniciaron tratamiento con insulina, y cuatro pacientes iniciaron tratamiento hipoglucémico oral.

**RCC**

En el Ensayo 6, se produjeron eventos adversos hiperglucémicos en el 9% (37/406) de los pacientes. Se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 1,5% (6/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (tres pacientes con Grado 3, dos pacientes con Grado 2, y un paciente con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 7,8 meses (rango: 2,3 a 21,8 meses). Cuatro pacientes recibieron insulina. Un paciente se encontraba recibiendo corticosteroides antes del evento. Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Se demoró la administración de la dosis en un paciente. Un paciente presentaba hiperglucemia en curso cuando se reinició OPDIVO.

**cHL**

En los Ensayos 8 y 9, se produjo diabetes mellitus en el 0,8% (2/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO (uno de Grado 3 y uno de Grado 1).

1

PAULA S. C. EGITTO  
Apoderada

**Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune**

La nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ≥ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara, se puede producir con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Suspender OPDIVO en caso de aumento moderado de la creatinina sérica (Grado 2) o severo (Grado 3), y administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona y discontinuar permanentemente OPDIVO. Discontinuar permanentemente OPDIVO y administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

**Melanoma**

*OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo nefritis y disfunción renal de cualquier grado en el 5% (40/787) de los pacientes. Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 0,8% (6/787) de los pacientes: cuatro pacientes con casos de Grado 3 y dos pacientes con casos de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune fue de 4,8 meses (rango: 1 a 7,5 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la suspensión de OPDIVO en cuatro pacientes (0,5%). Seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 16 días (rango: 1 día a 9,9 meses). Se produjo la resolución completa (definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en tres pacientes. Tres pacientes reiniciaron OPDIVO tras la resolución, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

*OPDIVO con ipilimumab*

En los Ensayos 4 y 7, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes: cuatro pacientes con casos de Grado 4, tres pacientes con casos de Grado 3 y dos pacientes con casos de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en tres pacientes (0,7%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%). Seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en nueve pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

**NSCLC**

✓

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S C. EGITTO  
Apoderada

En el Ensayo 3, se produjo disfunción renal mediada por la respuesta inmune (Grado 2) en el 0,3% (1/287) de los pacientes. El tiempo hasta el inicio en este paciente fue de 1,5 meses. El paciente discontinuó permanentemente OPDIVO, recibió corticosteroides en altas dosis y experimentó la resolución completa.

### RCC

En el Ensayo 6, independientemente de los valores de creatinina, se produjo lesión renal en el 7% (27/406) de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 3,0% (12/397) de los pacientes tratados con everolimus. Se produjo nefritis y disfunción renal mediada por la respuesta inmune en el 3,2% (13/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (uno con Grado 5, uno con Grado 4, cinco con Grado 3, y seis con Grado 2). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,4 meses (rango: 1,1 a 12,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (rango: 0,1 a 18 meses). OPDIVO fue discontinuado en forma permanente en cinco pacientes. Se demoró la administración de la dosis en ocho pacientes. Cinco pacientes alcanzaron la resolución completa. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO tras la resolución completa, sin recurrencia de la nefritis.

### cHL

En los Ensayos 8 y 9, se produjo nefritis y disfunción renal en el 4,9% (13/263) de los pacientes tratados con OPDIVO. Esto incluyó un caso reportado (0,3%) de nefritis autoinmune (Grado 3).

### Erupción mediada por la respuesta inmune

Se puede producir erupción mediada por la respuesta inmune con el tratamiento con OPDIVO. Se produjo erupción severa (incluidos casos raros de necrólisis epidérmica tóxica fatal) en el programa clínico de OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar cualquier cuadro de erupción. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

### Melanoma

#### *OPDIVO como monoterapia*

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (72/787) de los pacientes: siete pacientes con erupción de Grado 3, 15 pacientes con erupción de Grado 2 y 50 pacientes con erupción de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 3 días a 13,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en un paciente (0,1%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 15 días (rango: 4 días a 1,0 meses). Se produjo la resolución completa (definida como la resolución completa de los síntomas) con

1

finalización de los corticosteroides) en 32 pacientes (44%). Entre los 35 pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, uno presentó recurrencia.

**OPDIVO con ipilimumab**

En los Ensayos 4 y 7, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes: 15 pacientes con erupción de Grado 3, 31 pacientes con erupción de Grado 2 y 46 pacientes con erupción de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 16 pacientes (3,9%). Dieciséis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en 43 pacientes. Entre los 54 pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución, tres presentaron recurrencia.

**NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 6% (17/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se desarrolló erupción de Grado 3 en cuatro pacientes (1,4%), uno de los cuales discontinuó el tratamiento.

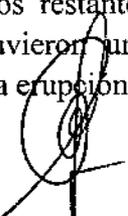
**RCC**

En el Ensayo 6, se produjo erupción en el 28% (112/406) de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 36% (143/297) de los pacientes tratados con everolimus. La erupción mediada por la respuesta inmune, definida como una erupción tratada con corticosteroides sistémicos o tópicos, se produjo en el 7% (30/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cuatro con Grado 3, siete con Grado 2, y diecinueve con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 2 días a 25,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (rango: 0,3 a 9,4 meses). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides orales y 26 recibieron corticosteroides tópicos. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento en forma permanente, y la dosis fue demorada en dos pacientes. Diecisiete pacientes alcanzaron la resolución completa. Trece pacientes que continuaron con OPDIVO o experimentaron una demora de la dosis no tuvieron recurrencia de la erupción.

**cHL**

En los Ensayos 8 y 9, se produjo erupción en el 22% (58/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 7% (18/263), con una mediana del tiempo hasta su presentación de 2,2 meses (rango: 1 día a 8,5 meses). De estos 18 casos, cuatro fueron de Grado 3, tres fueron de Grado 2, y once fueron de Grado 1. Nueve pacientes recibieron corticosteroides sistémicos con o sin esteroides tópicos, y los restantes nueve pacientes recibieron corticosteroides tópicos solamente. Tres pacientes tuvieron una demora de la dosis. Ningún paciente discontinuó permanentemente OPDIVO debido a erupción.

1

  
Hrisio-Analyse S.S. 17 Ar. 12345  
PAULA S.C. EGITTO  
Apoderada

### **Encefalitis mediada por la respuesta inmune**

Se puede producir encefalitis mediada por la respuesta inmune con el tratamiento con OPDIVO. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. La evaluación puede incluir, entre otras cosas, la consulta con un neurólogo, un estudio por resonancia magnética de cerebro y una punción lumbar. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

En el Ensayo 3, se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente (0,3%) que recibió OPDIVO luego de 7,2 meses de exposición. OPDIVO fue discontinuado; se administraron corticosteroides. En el Ensayo 7, se identificó encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición. En los Ensayos 8 y 9, se produjo encefalitis en dos pacientes (0,8%) luego del HSCT alogénico tras haber recibido OPDIVO.

### **Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune**

Se pueden producir otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas con OPDIVO. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia o en combinación con ipilimumab en los Ensayos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 (n=2150), se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis y sarcoidosis.

En los ensayos clínicos de OPDIVO como monoterapia administrado en dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg, se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmune: disfunción motriz, vasculitis, y síndrome miasténico.

### **Reacciones a la infusión**

Se han reportado reacciones severas a la infusión en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos de OPDIVO. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión

severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

### Melanoma

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,7% (21/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con casos de Grado 3, ocho pacientes con casos de Grado 2 y 11 pacientes con casos de Grado 1. En los Ensayos 4 y 7, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: seis pacientes con casos de Grado 2 y cuatro pacientes con casos de Grado 1.

### NSCLC

En el Ensayo 3, se produjeron reacciones a la infusión de Grado 2 que requirieron corticosteroides en el 1,0% (3/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO.

### RCC

En el Ensayo 6, se produjeron reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión en el 6% (25/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 1,0% (4/397) de los pacientes que recibieron everolimus. La mediana del tiempo hasta el inicio en el grupo de OPDIVO fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 27,6 meses). Siete pacientes recibieron corticosteroides el día de la administración. Dos pacientes discontinuaron OPDIVO: uno por una reacción de Grado 4 y otro por un evento de Grado 2. Ningún evento condujo a la demora de la dosis. Se requirió interrumpir la infusión en diez pacientes.

### cHL

En los Ensayos 8 y 9, se produjeron reacciones de hipersensibilidad / relacionadas con la infusión en el 16% (42/263) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con reacciones de Grado 3, 24 con reacciones de Grado 2, y 16 con reacciones de Grado 1. Diez pacientes recibieron corticosteroides sistémicos. La infusión se interrumpió en siete pacientes. Dos pacientes tuvieron demoras de la dosis. Ningún evento condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO.

### Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de

1

Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda –definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre– en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió SCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

### **Toxicidad embriofetal**

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
- Colitis mediada por la respuesta inmune
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

/

- Erupción mediada por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones a la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

## Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a OPDIVO, como monoterapia, para reacciones adversas clínicamente significativas en 2166 pacientes enrolados en los Ensayos 1, 3, 5, 6, 7, 8 y 9, en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117), o en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=306) en donde se administró OPDIVO como monoterapia en dosis de 0,1 a 10 mg/kg cada 2 semanas. Además, las reacciones adversas clínicamente significativas de OPDIVO con ipilimumab fueron evaluadas en 501 pacientes con melanoma enrolados en el Ensayo 4 (n=94), el Ensayo 7 (n=313) o un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94) en donde se administró OPDIVO con ipilimumab en dosis de OPDIVO que oscilaron entre 0,3 y 3 mg/kg y dosis de ipilimumab que oscilaron entre 1 y 3 mg/kg, complementadas por reportes de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune en ensayos clínicos en curso.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en el Ensayos 1, 5 y 7, y a OPDIVO con ipilimumab en el Ensayo 7, los cuales son ensayos randomizados, con control activo, realizados en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. También se describen a continuación los datos de OPDIVO como monoterapia del Ensayo 3, que es un ensayo randomizado realizado en pacientes con NSCLC metastásico no escamoso, del Ensayo 6, que es un ensayo randomizado en pacientes con RCC avanzado, y de los Ensayos 8 y 9, que son ensayos abiertos, de múltiples cohortes, en pacientes con cHL.

## Melanoma irreseccable o metastásico

### *Melanoma metastásico previamente tratado*

La seguridad de OPDIVO como monoterapia fue evaluada en el Ensayo 1, un estudio randomizado, abierto, en el cual 370 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102), ya sea dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de

la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y fue de 2 meses (rango: 1 día a 9,6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este ensayo en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

En el Ensayo 1, los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH.

Las características de la población del estudio en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma mucosal, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de LDH en condición basal (51% vs. 38%).

OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora del fármaco debido a una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a menos del 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en Ensayo 1. La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes) fue erupción.

**Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 1)**

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				

Bristol-Myers Squibb  
 PAULA S C SEXTO  
 Apodaca

20670

345

**Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 1)**

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Erupción <sup>a</sup>	21	0,4	7	0
Prurito	19	0	3,9	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2,0	0
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Erupción es un término compuesto que incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

b Infección del tracto respiratorio superior es un término compuesto que incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 1 fueron las siguientes:

- *Trastornos cardíacos:* arritmia ventricular
- *Trastornos oculares:* iridociclitis
- *Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* reacciones relacionadas con la infusión
- *Investigaciones:* aumento de amilasa, aumento de lipasa
- *Trastornos del sistema nervioso:* mareos, neuropatía periférica y sensorial
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

**Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 1)**

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de AST	28	2,4	12	1,0
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2,4	13	1,1
Hiponatremia	25	5	18	1,1
Aumento de ALT	16	1,6	5	0
Hiperpotasemia	15	2,0	6	0

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

*Melanoma metastásico no tratado previamente*

Ensayo 5

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el Ensayo 5, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en el cual 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type), no tratados previamente, recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras.

Las características de la población de estudio en el grupo de OPDIVO y en el de dacarbazina fueron generalmente similares: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99,5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma mucosal, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron



Bristol Myers Squibb  
 PAULA S C EGITO  
 Apoderada

reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%).

La Tabla 4 sintetiza reacciones adversas seleccionadas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes tratados con OPDIVO. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

**Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 5)**

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga	49	1,9	39	3,4
Edema <sup>a</sup>	12	1,5	4,9	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	32	2,9	25	2,4
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	28	1,5	12	0
Prurito	23	0,5	12	0
Eritema	10	0	2,9	0
Vitiligo	11	0	0,5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S.C. EGITICU  
Apoderada

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 5 fueron las siguientes:

- *Trastornos del sistema nervioso*: neuropatía periférica

**Tabla 5: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la condición basal y que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 5)**

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de ALT	25	3,0	19	0,5
Aumento de AST	24	3,6	19	0,5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2,6	14	1,6
Aumento de bilirrubina	13	3,1	6	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

Ensayo 7

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como agente único, fue evaluada en el Ensayo 7, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en el cual 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente recibieron:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab; n=313),
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2,8 meses (rango: 1 día a 18,8 meses) para la rama de OPDIVO más ipilimumab, y de 6,6 meses (rango: 1 día a 17,3 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO más ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante  $\geq 6$  meses y el 24% estuvo expuesto durante  $>1$  año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante  $\geq 6$  meses y el 32% durante  $>1$  año.

  
 Bristol-Myers Squibb  
 PAULA S. C. EGITT  
 Apoderada

El Ensayo 7 excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalentes de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV AJCC, 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

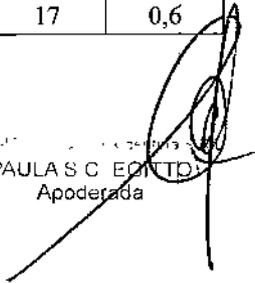
En el Ensayo 7, las reacciones adversas serias (73% y 37%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (43% y 14%) o a la demora de la dosis (55% y 28%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 44%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en la rama de OPDIVO más ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2,6%), colitis (10% y 1,6%) y pirexia (10% y 0,6%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO más ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (8% y 1,9%), colitis (8% y 0,6%), aumento de ALT (4,8% y 1,3%), aumento de AST (4,5% y 0,6%) y neumonitis (1,9% y 0,3%). Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO más ipilimumab fueron fatiga, erupción, diarrea, náuseas, pirexia, vómitos y disnea. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, diarrea y náuseas. La Tabla 6 sintetiza la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes de cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en el Ensayo 7.

**Tabla 6: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 7)**

Clase de sistema y órgano/ Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes					
	OPDIVO más ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>						
Fatiga <sup>a</sup>	59	6	53	1,9	50	3,9
Pirexia	37	1,6	14	0	17	0,6

1



**Tabla 6: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 7)**

Clase de sistema y órgano/ Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes					
	OPDIVO más ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>b</sup>	53	5	40	1,6	42	3,9
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	52	11	31	3,8	46	8
Náuseas	40	3,5	28	0,6	29	1,9
Vómitos	28	3,5	17	1,0	16	1,6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Disnea	20	2,2	12	1,3	13	0,6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Fatiga es un término compuesto que incluye astenia y fatiga.

<sup>b</sup> Erupción es un término compuesto que incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, erupción medicamentosa, eritema, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica y dermatitis seborreica.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia en el Ensayo 7 fueron las siguientes:

- *Trastornos gastrointestinales:* estomatitis, perforación intestinal
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* vitiligo
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía
- *Trastornos del sistema nervioso:* neuritis, parálisis del nervio peroneo

1

**Tabla 7: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 7)**

Análisis	Porcentaje (%) de pacientes <sup>a</sup>					
	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
<b>Química</b>						
Aumento de ALT	53	15	23	3,0	28	2,7
Aumento de AST	47	13	27	3,7	27	1,7
Hiponatremia	42	9	20	3,3	25	7
Aumento de lipasa	41	20	29	9	23	7
Aumento de fosfatasa alcalina	40	6	24	2,0	22	2,0
Hipocalcemia	29	1,1	13	0,7	21	0,7
Aumento de amilasa	25	9,1	15	1,9	14	1,6
Aumento de creatinina	23	2,7	16	0,3	16	1,3
<b>Hematología</b>						
Anemia	50	2,7	39	2,6	40	6
Linfopenia	35	4,8	39	4,3	27	3,4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO más ipilimumab (rango: 241 a 297); OPDIVO (rango: 260 a 306); ipilimumab (rango: 253 a 304).

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso metastásico**

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 3, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO (n=287) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n=268) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia fue de 2,6 meses (rango: 0 a 24,0+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO, y de 2,3 meses (rango: 0 a 15,9 meses) en pacientes tratados con docetaxel. En este ensayo, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El Ensayo 3 excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o enfermedad pulmonar intersticial sintomática.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 62 años (rango: 21 a 85); el 37% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían  $\geq 65$  años de edad, y el 47% de los pacientes del grupo de docetaxel tenían  $\geq 65$  años de edad, el 55% eran de sexo masculino, y el 92% eran

1

Bristol-Myers Squibb  
 PAULA S.C. ECHEGARRA  
 Apoderada



352

de raza blanca. El 12% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (31%) o 1 (69%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y fue demorado en el 29% de los pacientes por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, derrame pleural y falla respiratoria. En la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disminución del apetito y constipación. La Tabla 8 sintetiza las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron con mayor frecuencia en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 3)**

Reacción adversa	OPDIVO (n=287)		Docetaxel (n=268)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	30	0,3	25	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	29	1,7	22	1,5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Constipación	23	0,7	17	0,7
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Prurito	11	0	1,9	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (49% de Grado 1-4, 6% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (36%), derrame pleural (5,6%), embolia pulmonar (4,2%), urticaria (1,4%) y polimialgia reumática (0,3%).

7

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A. S.P.L.  
PAULA S C EGITTO  
Apoderada

**Tabla 9: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 3)**

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Química</b>				
Hiponatremia	35	6	32	2,7
Aumento de AST	28	2,8	14	0,4
Aumento de fosfatasa alcalina	27	1,1	18	0,4
Aumento de ALT	23	2,4	15	0,4
Aumento de creatinina	18	0	13	0,4
Aumento de TSH <sup>b</sup>	17	N/A	5	N/A

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 280 a 287 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 252 a 262 pacientes); TSH: grupo de OPDIVO n=209 y grupo de docetaxel n=207.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.

**Carcinoma de células renales**

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 6, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 1 día a 29,6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3,7 meses (rango: 6 días a 25,7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 19% de los pacientes tratados con everolimus. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora en la administración de la dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio fue del 4,7% en la rama de OPDIVO versus 8,6% en la rama de everolimus.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron afecciones asténicas, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, constipación, disminución del



PAULA S C EGITTO  
Aprobada

apetito, dolor de espalda y artralgia. La Tabla 10 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 10: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO (Ensayo 6)**

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Cualquier reacción adversa</b>	98	56	96	62
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Afecciones asténicas <sup>a</sup>	56	6	57	7
Pírexia	17	0,7	20	0,8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/ tos productiva	34	0	38	0,5
Disnea/ disnea de esfuerzo	27	3,0	31	2,0
Infección respiratoria superior <sup>b</sup>	18	0	11	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	28	0,5	29	1
Diarrea <sup>c</sup>	25	2,2	32	1,8
Constipación	23	0,5	18	0,5
Vómitos	16	0,5	16	0,5
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>d</sup>	28	1,5	36	1,0
Prurito/ prurito generalizado	19	0	14	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	23	1,2	30	1,5
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	20	1,0	14	0,5
Dolor de espalda	21	3,4	16	2,8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Afecciones asténicas que abarcan los términos preferidos (PT) astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección respiratoria superior de origen viral.

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el Ensayo 6 fueron las siguientes:

- *Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* edema periférico/ edema
- *Trastornos gastrointestinales:* dolor/ malestar abdominal
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* dolor de extremidades, dolor musculoesquelético
- *Trastornos del sistema nervioso:* cefalea/ migraña, neuropatía periférica
- *Investigaciones:* descenso de peso
- *Trastornos dérmicos:* Eritrodisestesia palmo-plantar

Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, nivel elevado de triglicéridos e hiperpotasemia. La Tabla 11 sintetiza las anomalías de laboratorio que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 11: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde la condición basal en > 15% de los pacientes tratados con OPDIVO (Ensayo 6)**

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los valores de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
<b>Química</b>				
Aumento de creatinina	42	2,0	45	1,6
Aumento de AST	33	2,8	39	1,6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2,3	32	0,8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4,0	20	2,1
Hipocalcemia	23	0,9	26	1,3
Aumento de ALT	22	3,2	31	0,8
Hipercalcemia	19	3,2	6	0,3
<b>Lípidos</b>				
Aumento de triglicéridos	32	1,5	67	11
Aumento de colesterol	21	0,3	55	1,4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Asimismo, entre los pacientes con TSH menor al ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentaron una elevación de TSH emergente del tratamiento superior al ULN

en el grupo de OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

### **Linfoma de Hodgkin clásico**

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas fue evaluada en 263 pacientes adultos con cHL (240 pacientes en el Ensayo 8 y 23 pacientes en el Ensayo 9). El tratamiento pudo continuar hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 1 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 10 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 4,8 meses (rango: 0,3 a 24 meses).

OPDIVO fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 4,2% de los pacientes. El 23% de los pacientes tuvieron una demora de la dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 21% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 1% de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión, neumonía, derrame pleural, pirexia, erupción y neumonitis. Diez pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad, incluidos 6 que murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20%) entre todos los pacientes (población de seguridad), fueron fatiga, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, diarrea y tos.

En el subconjunto de pacientes de la población de eficacia, las reacciones adversas más comunes también incluyeron erupción, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, artralgia y neuropatía periférica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 27% de estos pacientes.

La Tabla 12 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes de la población de seguridad (n=263) y la población de eficacia (n=95). Hay una mayor incidencia de reacciones adversas en el subconjunto de pacientes evaluados en eficacia; estos pacientes recibieron una mediana de 17 dosis de OPDIVO y una mediana de 5 regímenes sistémicos previos.

**Tabla 12: Reacciones adversas no hematológicas seleccionadas ocurridas en ≥10% de los pacientes con cHL (Ensayos 8 y 9)**

Reacción adversa <sup>a</sup>	OPDIVO cHL Población de seguridad (n=263)		OPDIVO cHL Población de eficacia (n=95)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>b</sup>	32	1,1	43	1,1
Pirexia	24	0,8	35	1,1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	23	0,8	30	1,1
Náuseas	17	0	23	0
Vómitos	15	0,8	16	1,1
Dolor abdominal <sup>c</sup>	11	0,8	13	2,1
Constipación	9	0,4	14	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	28	0,4	48	1,1
Neumonía / bronconeumonía <sup>e</sup>	9	3,0	19	5,3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos / tos productiva	22	0	35	0
Disnea / disnea de esfuerzo	10	0,8	16	2,1
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>f</sup>	19	1,5	31	3,2
Prurito	17	0	25	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	19	1,1	27	1,1
Artralgia	11	0	21	0
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo / tiroiditis	12	0	17	0
Hiper glucemia / Aumento de glucosa en sangre	9	0,4	14	1,1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	12	0,4	12	1,1
Neuropatía periférica <sup>h</sup>	11	0,4	21	0
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de los procedimientos</b>				
Reacción relacionada con la infusión	12	0,4	18	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que se siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>b</sup> Incluye astenia.

- <sup>c</sup> Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.
- <sup>d</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.
- <sup>e</sup> Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*.
- <sup>f</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.
- <sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.
- <sup>h</sup> Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

*Neuropatía periférica:* En los Ensayos 8 y 9, se observó neuropatía periférica en el 11% (30/263) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintidós pacientes (8%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y cuatro pacientes tuvieron empeoramiento desde la condición basal. Cuatro pacientes más con neuropatía periférica de base (tres de Grado 1 y uno de Grado 2) no empeoraron. Todos los eventos fueron de Grado 1 o 2, excepto por 1 evento de Grado 3 (0,4%).

*Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:*

70 3SP

**Tabla 13: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la condición basal, ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cHL tratados con OPDIVO (Ensayos 8 y 9)**

Análisis	OPDIVO cHL Población de seguridad <sup>a</sup>		OPDIVO cHL Población de eficacia <sup>b</sup>	
	Porcentaje (%) de pacientes <sup>c</sup>			
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	29	3,6	37	6
Trombocitopenia	28	2,4	33	3,2
Linfopenia	24	8	32	7
Anemia	22	2,8	27	2,1
<b>Química</b>				
Aumento de ALT	24	2,0	25	2,1
Aumento de AST	23	2,4	32	3,2
Aumento de fosfatasa alcalina	17	1,6	21	2,1
Aumento de lipasa	16	6,5	28	12
Hiponatremia	14	0,8	15	1,1
Hipopotasemia	11	1,6	14	3,2
Hipocalcemia	11	0,4	14	1,1
Hipomagnesemia	10	0,4	15	1,3
Aumento de creatinina	10	0	15	0
Aumento de bilirrubina	9	0,8	10	0

<sup>a</sup> El número de pacientes evaluables para la población de seguridad oscila de 226 a 253.

<sup>b</sup> El número de pacientes evaluables para la población de eficacia oscila de 80 a 85.

<sup>c</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

De 1586 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 157 pacientes (9.9%) dieron positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y nueve pacientes (0,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de

1

  
Bristol-Myers Squibb  
PAULA S.C. EGITT  
Apoderada

farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones a la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De 394 pacientes que fueron tratados con OPDIVO con ipilimumab y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 149 pacientes (37,8%) dieron positivo en cuanto a anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de ECL, y 18 pacientes (4,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. De los 391 pacientes evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, 33 pacientes (8,4%) dieron positivo para anticuerpos anti-ipilimumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo ECL, y un paciente (0,3%) tuvo anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con OPDIVO.

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Embarazo

#### Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

✓

## Datos

### Datos en animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

### Mujeres en período de lactancia

#### Resumen del riesgo

Se desconoce si OPDIVO está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de OPDIVO, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con OPDIVO.

### Hombres y mujeres en edad fértil

#### Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO en pacientes pediátricos.

#### Uso geriátrico

De los 272 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 1, el 35% tenía 65 años de edad o más, y el 15% tenía 75 años o más. De los 292 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 3, el 37% tenía 65 años de edad o más, y el 7% tenían 75 años de edad o más. De los 210 pacientes randomizados a OPDIVO en el Ensayo 5, el 50% tenía 65 años de

Bristol-Myers  
PAULA S C EGON  
Apoderada

edad o más, y el 13% tenían 75 años o más. De los 406 pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 6, el 37% tenían 65 años de edad o más, y el 8% tenían 75 años o más. De los 316 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 7, el 37% tenía 65 años de edad o más, y el 12% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. En los Ensayos 8 y 9, la monoterapia con OPDIVO para el cHL no incluyó suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el Ensayo 7, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

### **Insuficiencia renal**

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

### **Insuficiencia hepática**

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. OPDIVO no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

### **SOBREDOSIS**

*Por favor dirigirse al final de este prospecto de prescripción a fin de encontrar la información de Sobredosis.*

### **DESCRIPCIÓN**

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa.

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas). OPDIVO inyectable para infusión intravenosa se presenta en viales para dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (30 mg), ácido pentético (0,008 mg), polisorbato 80 (0,2 mg), cloruro de sodio (2,92 mg), citrato de sodio dihidrato (5,88 mg) y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la sobrerregulación de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de células T de los tumores. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune anti-tumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

La inhibición mediada por la combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) da por resultado una mejor función de las células T, que es mayor que los efectos de cualquiera de los anticuerpos solo, y causa mejores respuestas antitumorales en el melanoma metastásico. En modelos de tumor singénico murino, el bloqueo dual de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una mayor actividad antitumoral.

### Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue evaluada usando un enfoque de PK poblacional tanto para OPDIVO como monoterapia como para OPDIVO con ipilimumab.

*OPDIVO como monoterapia:* La PK de nivolumab como monoterapia fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0,1 a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO cada 2 o 3 semanas. El clearance (CL) por media geométrica (% de coeficiente de variación [CV%]) es de 9,5 mL/h (49,7%), el volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (Vss) es de 8,0 L (30,4%), y la vida media de eliminación por media geométrica ( $t_{1/2}$ ) es de 26,7 días (101%). Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando el fármaco se administró a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 3 veces. La exposición a nivolumab aumentó de manera proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,1 a 10 mg/kg administrados cada 2 semanas.

*OPDIVO con ipilimumab:* El CL por media geométrica (CV%), el Vss y la vida media terminal de nivolumab fueron 10,0 ml/h (50,3%), 7,92 L (30,1%) y 24,8 días (94,3%), respectivamente. Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó un 24%, mientras que no hubo efecto sobre el clearance de ipilimumab.

Cuando se administró en combinación, el clearance de nivolumab aumentó un 42% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. No hubo efecto de los anticuerpos anti-ipilimumab sobre el clearance de ipilimumab.

*Poblaciones específicas:* Sobre la base de un análisis de PK poblacional, el clearance de nivolumab aumentó con el mayor peso corporal, lo cual respalda una dosis basada en el peso. El

364

análisis de PK poblacional sugirió que los siguientes factores no tenían un efecto clínicamente importante sobre el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), género, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor sólido, tamaño del tumor, deterioro renal y deterioro hepático leve.

*Deterioro renal:* El efecto del deterioro renal sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por un análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=313), moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=140) o severo (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=3). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioro renal y pacientes con función renal normal.

*Deterioro hepático:* El efecto del deterioro hepático sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al límite superior del rango normal [ULN] y AST mayor al ULN o TB menor a 1 a 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST; n=92). No se hallaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioros hepáticos leves y pacientes con función hepática normal. Nivolumab no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado (TB mayor a 1,5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST) o severo (TB mayor a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST).

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab. En estudios de toxicología con dosis repetidas de 1 mes y 3 meses realizados en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos; sin embargo, la mayoría de los animales de estos estudios no había alcanzado la madurez sexual.

### **Toxicología y/o farmacología en animales**

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la severidad de algunas infecciones e intensificó las respuestas inflamatorias. Los ratones PD-1 knockout infectados con *M. tuberculosis* exhiben una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones PD-1 knockout también han demostrado una menor sobrevida luego de la infección con el virus de coriomeningitis linfocítica.

✓



## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Melanoma irresecable o metastásico

#### Melanoma metastásico previamente tratado

El Ensayo 1 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir OPDIVO administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea el agente único dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en más.

La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron OPDIVO en el Ensayo 1 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta.

Entre los 120 pacientes tratados con OPDIVO, la mediana de la edad fue de 58 años (rango: 25 a 88), el 65% de los pacientes eran de sexo masculino, el 98% eran de raza blanca, y el estado funcional (PS) ECOG era 0 (58%) o 1 (42%). Las características de la enfermedad eran enfermedad M1c (76%), positividad para mutación BRAF V600 (22%), nivel elevado de LDH (56%), antecedentes de metástasis cerebral (18%), y dos o más terapias sistémicas previas para la enfermedad metastásica (68%).

La ORR fue del 32% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23, 41), consistente en 4 respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con OPDIVO. De 38 pacientes con respuesta, 33 pacientes (87%) tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2,6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

Hubo respuestas objetivas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600.

### Melanoma metastásico no tratado previamente

#### Ensayo 5

El Ensayo 5 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type). Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 (mayor o igual al 5% de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus menor al 5% o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, mucosal o acral irresecable o metastásico histológicamente confirmado; ausencia de terapia previa para la enfermedad metastásica; finalización de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa al menos 6 semanas antes de la randomización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas de allí en adelante.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Un total de 418 pacientes fueron randomizados a OPDIVO (n=210) o dacarbazina (n=208). La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 18 a 87), el 59% eran hombres, y el 99,5% eran de raza blanca. Las características de la enfermedad fueron enfermedad en estadio M1c (61%), melanoma cutáneo (74%), melanoma mucosal (11%), nivel elevado de LDH (37%), PD-L1 mayor o igual al 5% de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de OPDIVO tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

El Ensayo 5 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para OS. La Tabla 14 y la Figura 1 sintetizan los resultados de eficacia.

**Tabla 14: Resultados de eficacia - Ensayo 5**

	<b>OPDIVO (n=210)</b>	<b>Dacarbazina (n=208)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Eventos (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC del 95%)	No alcanzada	10,8 (9,3; 12,1)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,42 (0,30; 0,60)	

*[Handwritten signature]*  
 PAULAS C EGIT  
 Apoderada

10670

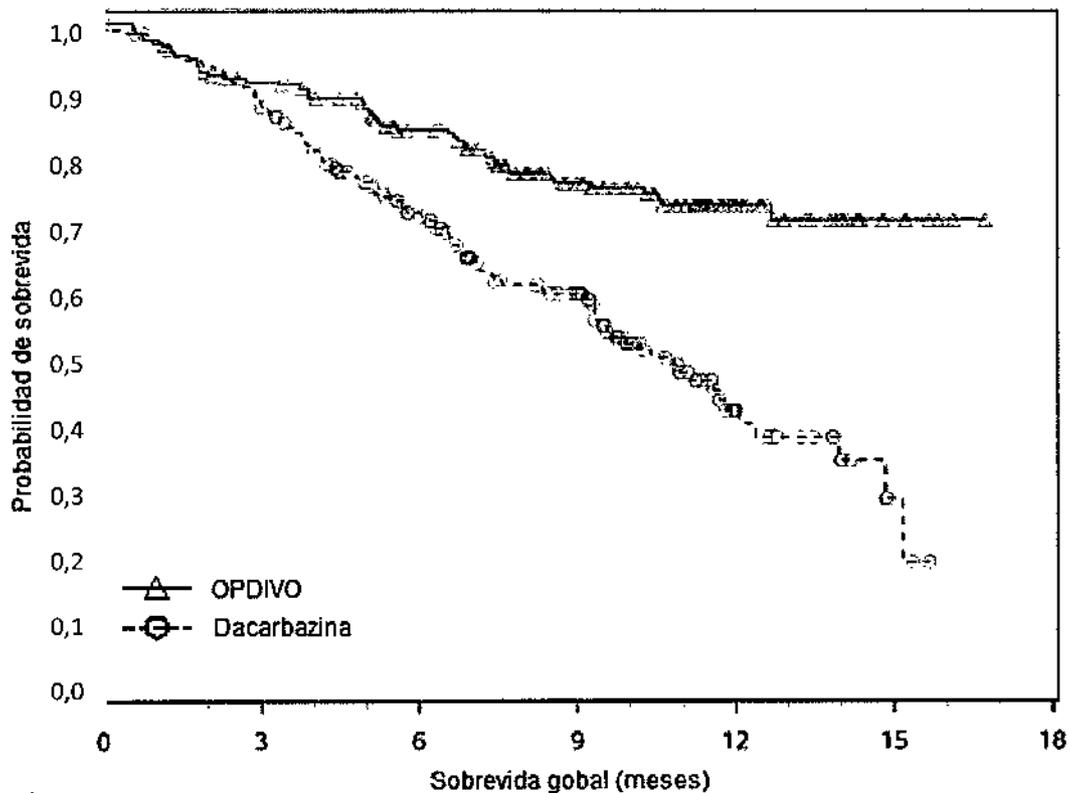
367

**Tabla 14: Resultados de eficacia - Ensayo 5**

Valor p	<0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Eventos (%)	108 (51)	163 (78)
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (3,5; 10,8)	2,2 (2,1; 2,4)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,43 (0,34; 0,56)	
Valor p	<0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	34%	9%
(IC del 95%)	(28; 41)	(5; 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

<sup>a</sup> El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0,0021 para este análisis preliminar.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global - Ensayo 5**



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazina	208	177	123	82	22	3	0

Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con OPDIVO tenían respuestas en curso, incluidos 43 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

✓

Bristol Myers Squibb  
 PAULA S. C. EGITO  
 Apoderada

1400

368

## Ensayo 7

El Ensayo 7 fue un estudio multicéntrico, a doble ciego, que randomizó (1:1:1) pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratado previamente a una de las siguientes ramas: OPDIVO más ipilimumab, OPDIVO, o ipilimumab. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la randomización, no haber sido tratados antes con un anticuerpo anti-CTLA-4, y no presentar evidencia de metástasis cerebral activa, melanoma ocular, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab),
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (rama de OPDIVO), o
- Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo cada 2 semanas (rama de ipilimumab).

La randomización fue estratificada por expresión de PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  de expresión en membrana celular tumoral) según se determina mediante un ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600, y estadio M según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) (M0, M1a, M1b vs. M1c). Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en adelante.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la PFS evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada y la duración de la respuesta.

Un total de 945 pacientes fueron randomizados: 314 pacientes a la rama de OPDIVO más ipilimumab, 316 a la rama de OPDIVO y 315 a la rama de ipilimumab. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 18 a 90); 65% de sexo masculino; 97% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (73%) o 1 (27%). Las características de la enfermedad fueron: enfermedad en Estadio IV AJCC (93%); enfermedad M1c (58%); nivel elevado de LDH (36%); antecedentes de metástasis cerebral (4%); melanoma positivo para mutación BRAF V600 (32%); PD-L1  $\geq 5\%$  de expresión en membrana celular tumoral según se determina por ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El Ensayo 7 demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS para los pacientes randomizados a cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en comparación con la rama de ipilimumab. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 15 y la Figura 2.

✓

Bristol-Myers Squibb Inc.  
PAULA S C EGUI  
Apoderada

380

369

**Tabla 15: Resultados de eficacia en el Ensayo 7**

	<b>OPDIVO más ipilimumab (n=314)</b>	<b>OPDIVO (n=316)</b>	<b>Ipilimumab (n=315)</b>
<b>Sobrevida libre de progresión</b>			
Número de eventos	151	174	234
Mediana en meses (IC del 95%)	11,5 (8,9, 16,7)	6,9 (4,3, 9,5)	2,9 (2,8, 3,4)
Relación de riesgo <sup>a</sup> (vs. ipilimumab)	0,42	0,57	
(IC del 95%)	(0,34, 0,51)	(0,47, 0,69)	
Valor p <sup>b,c</sup>	<0,0001	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada</b>			
	50%	40%	14%
(IC del 95%)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
Valor p <sup>d</sup>	<0,0001	<0,0001	
Respuesta completa	8,9%	8,5%	1,9%
Respuesta parcial	41%	31%	12%
<b>Duración de la respuesta</b>			
Proporción ≥6 meses de duración	76%	74%	63%
Rango (meses)	1,2+ a 15,8+	1,3+ a 14,6+	1,0+ a 13,8+

<sup>a</sup> Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

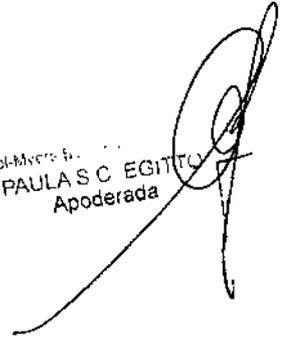
<sup>b</sup> Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

<sup>c</sup> El valor p se compara con 0,005 del valor alfa asignado para las comparaciones de PFS final entre tratamientos.

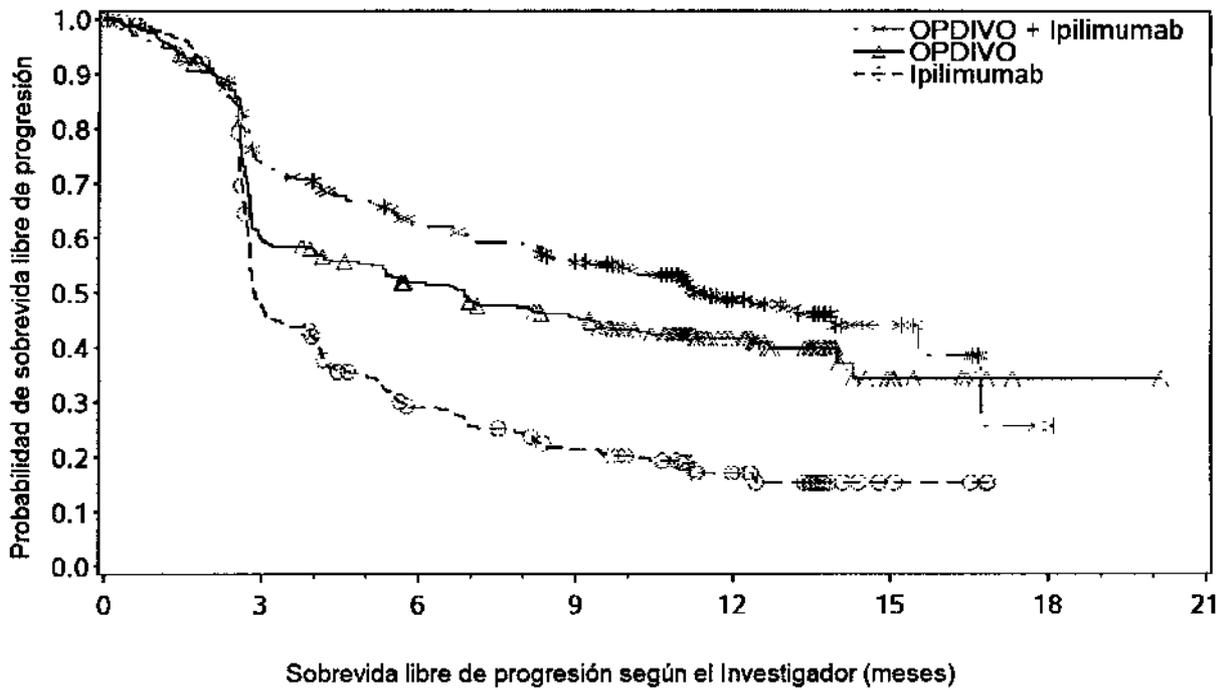
<sup>d</sup> Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

1

Bristol-Myers Squibb  
PAULA S C EGITTO  
Apoderada



**Figura 2: Sobrevida libre de progresión: Melanoma irreseccable o metastásico - Ensayo 7**

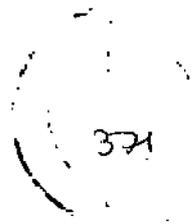


Número de pacientes en riesgo								
OPDIVO + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
OPDIVO	316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

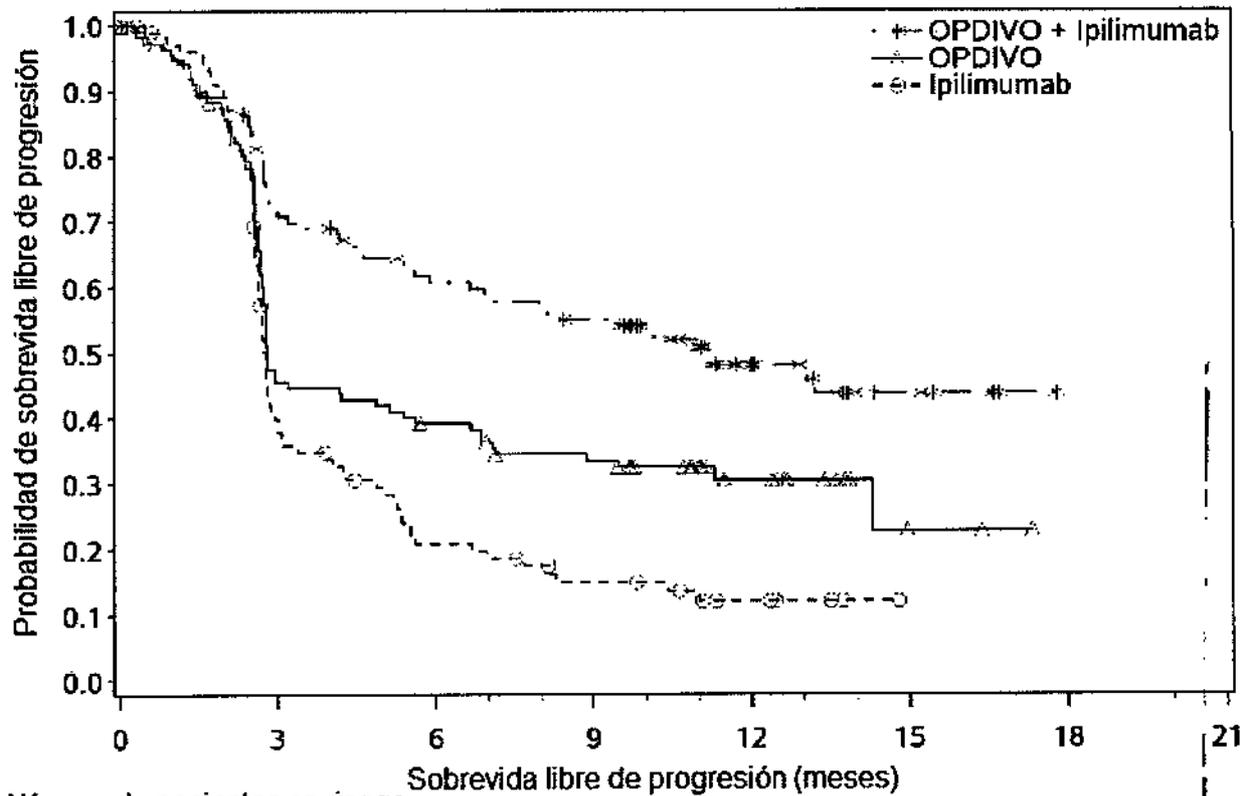
Las Figuras 3 y 4 presentan análisis exploratorios de eficacia por subgrupos de la PFS sobre la base de niveles de expresión definidos de PD-L1 determinados en muestras tumorales de archivo usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Las muestras tumorales estuvieron disponibles para la evaluación retrospectiva en el 97% de la población del estudio; el estado de expresión de PD-L1 se determinó para el 89% de la población del estudio, mientras que en el 6% de los pacientes, la melanina impidió la evaluación del estado de expresión de PD-L1. El estado de expresión de PD-L1 fue desconocido para el 5% de la población del estudio debido al retiro del consentimiento o a muestras faltantes.

✓

Paula C. Legitto  
 Apoderada  
 Paula C. Legitto S.R.L.



**Figura 3: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 (<1%) - Ensayo 7**



Número de pacientes en riesgo

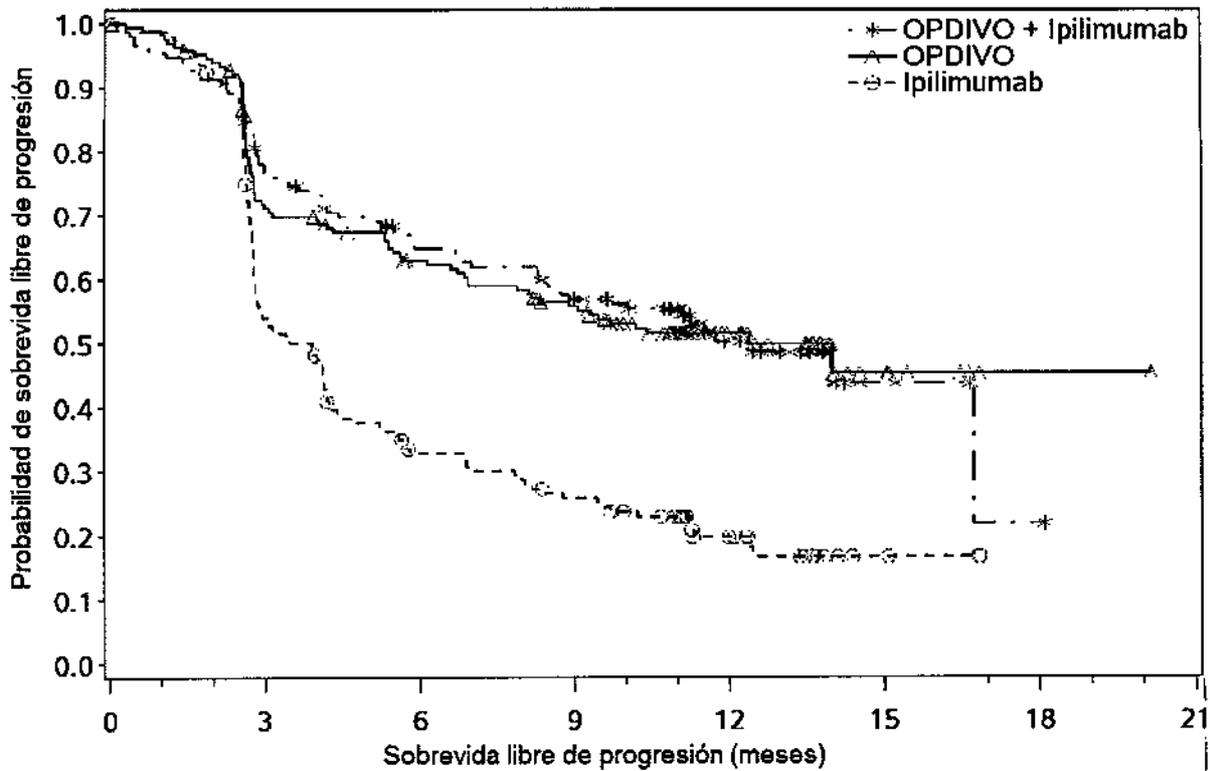
	0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO	117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab	113	39	19	12	5	0	0	0



  
 bna - 11, en: S. de la Argentina S.R.L.  
**PAULA S. C. EGITTO**  
 Apoderada

400  
372

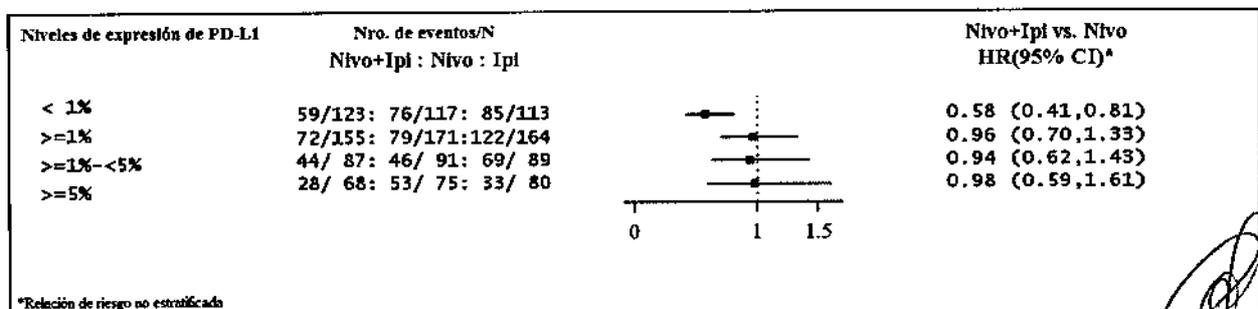
**Figura 4: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 (≥1%) - Ensayo 7**



Número de pacientes en riesgo									
		0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1	0	0
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1	0	0
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0	0	0

Los datos presentados en la figura a continuación sintetizan los resultados de análisis exploratorios que comparan las dos ramas que contienen OPDIVO en subgrupos definidos por expresión tumoral de PD-L1.

**Figura 5: Gráfico de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1 que compara ramas que contienen OPDIVO - Ensayo 7**



\*Relación de riesgo no estratificado

✓

### Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

#### Tratamiento de segunda línea del NSCLC escamoso metastásico

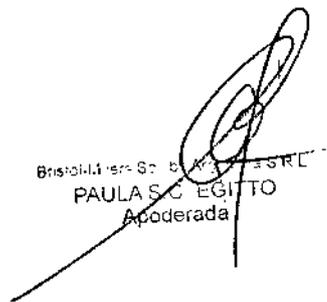
El Ensayo 2 fue un estudio randomizado (1:1), abierto, que enroló a 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO (n=135) administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o docetaxel (n=137) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Este estudio incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medición del resultado de eficacia principal fue la sobrevida global (OS).

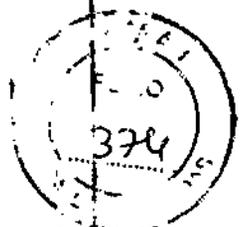
En el Ensayo 2, la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥65 años de edad y un 11% de ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (24%) o 1 (76%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final) (Tabla 16 y Figura 6).

✓

Bristol-Myers Squibb, Inc. y AstraZeneca S.R.L.  
 PAULA S. C. EGITTO  
 Apoderada





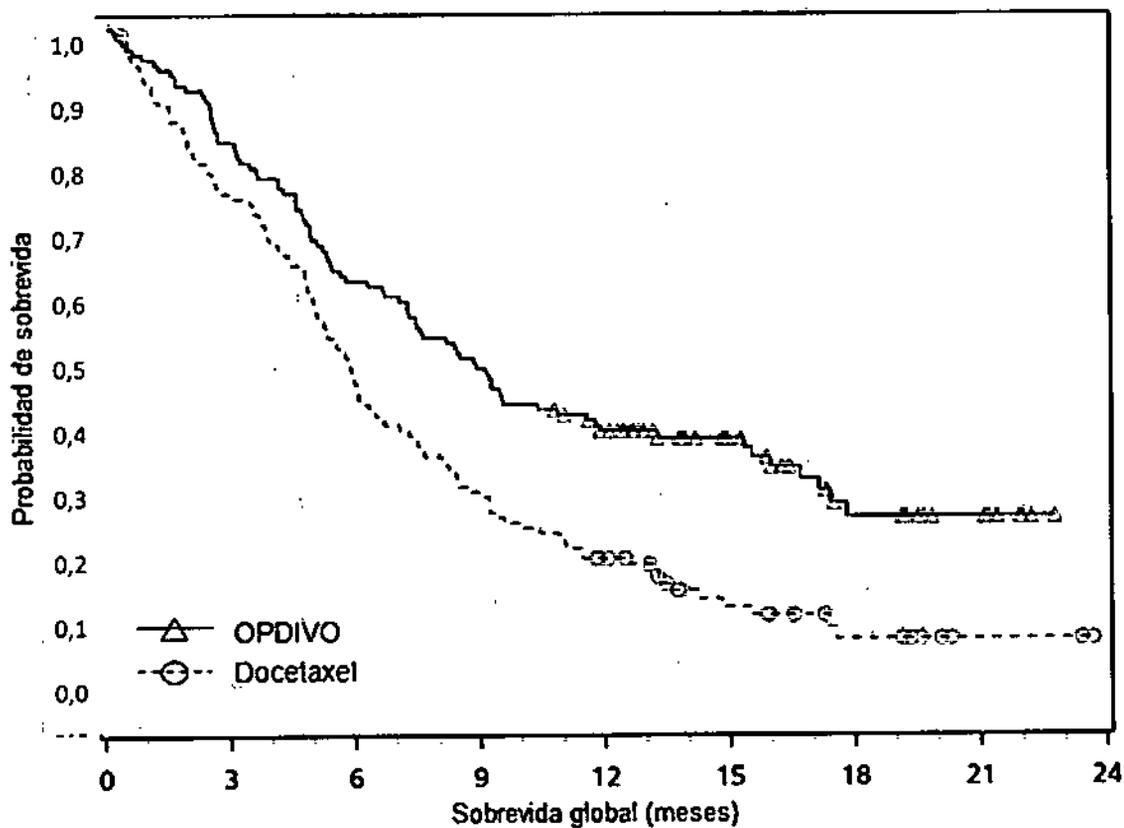
**Tabla 16: Sobrevida global en el Ensayo 2 (análisis por intención de tratar)**

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
<b>Análisis preliminar pre-especificado</b>		
Eventos (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana de la sobrevida en meses (IC 95%)	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Valor p <sup>a</sup>	0,00025	
Relación de riesgo (IC 95%) <sup>b</sup>	0,59 (0,44, 0,79)	

a El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por región y uso previo de paclitaxel; el correspondiente nivel de significación de límites de eficacia de O'Brien-Fleming es de 0,0315.

b Derivado de un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

**Figura 6: Sobrevida global - Ensayo 2**



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Asimismo, ambos estudios requirieron una capacidad de difusión ajustada de los pulmones para monóxido de carbono (DLCO) de más del 60% en pacientes con toxicidad pulmonar previa.

Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable. Un ciclo consistió en una dosis. No se permitió la reducción de dosis.

La eficacia fue evaluada por la tasa de respuesta objetiva (ORR), según la determinación de un comité independiente de revisión radiográfica (IRRC). Las mediciones de resultados adicionales incluyeron la duración de la respuesta. La eficacia fue evaluada en 95 pacientes en los Ensayos 8 y 9 combinados, quienes habían recibido brentuximab vedotina tras el fracaso del HSCT autólogo. La mediana de la edad fue de 37 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (64%) y raza blanca (87%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 regímenes sistémicos previos (rango: 3 a 15).

Los resultados se muestran en la Tabla 19. Los pacientes recibieron una mediana de 17 dosis de OPDIVO (rango: 3 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 8,3 meses (rango: 1,9 a 24 meses).

**Tabla 19: Efficacia en cHL luego del HSCT autólogo y brentuximab vedotina**

	Ensayo 8 y Ensayo 9 (n=95)
Tasa de respuesta objetiva, n (%) <sup>a</sup> (IC del 95%)	62 (65%) (55; 75)
Tasa de remisión completa (IC del 95%)	7 (7%) (3; 15)
Tasa de remisión parcial (IC del 95%)	55 (58%) (47; 68)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC del 95%) Rango	8,7 (6,8; NE) 0,0+; 23,1+
Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses) Rango	2,1 0,7; 5,7

<sup>a</sup> Según los criterios revisados de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional.

## PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO® (nivolumab) se presenta de la siguiente forma:

Contenidos del envase
40 mg/4 mL en vial de dosis única
100 mg/10 mL en vial de dosis única

Conservar OPDIVO en condiciones de refrigeración entre 2°C - 8°C. Proteger OPDIVO de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

## INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el Prospecto de Información al paciente incluido en el estuche.

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de OPDIVO, las cuales incluyen:

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento.
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias.
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal.
- Erupción: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de erupción.
- Encefalitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas neurológicos de encefalitis.
- Reacciones a la infusión: Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones a la infusión.
- Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO: Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de complicaciones post-trasplante.
- Mujeres en edad fértil: Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO.
- Lactancia: Advertir a las mujeres que no deben amamantar mientras toman OPDIVO.

## SOBREDOSIS

No se cuenta con información sobre la sobredosis de OPDIVO.

Bioscience Resource Project  
PAULA S. C. LEGITTO  
Apoderada

**Válido para Argentina:** Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**Válido para Argentina:**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.870

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

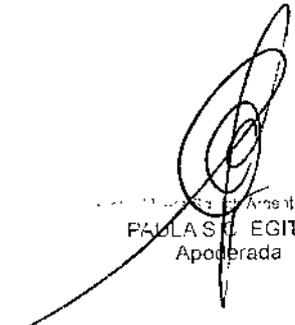
Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

✓

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S. EGITTO  
Apoderada

## *Proyecto de Prospecto de Información al Paciente*

# **OPDIVO® (NIVOLUMAB)**

## **Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL**

Lea este prospecto de Información al Paciente antes de iniciar su tratamiento con OPDIVO y antes de cada infusión, ya que puede haber nueva información. Si su médico le prescribe OPDIVO en combinación con ipilimumab, lea también el prospecto de Información al Paciente que se entrega con ipilimumab. Este prospecto de Información al Paciente no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

### **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDIVO?**

OPDIVO es un medicamento que puede tratar su melanoma, cáncer de pulmón o cáncer de riñón o cáncer sanguíneo al trabajar junto con su sistema inmunológico. OPDIVO puede hacer que su sistema inmunológico ataque órganos y tejidos normales en muchas áreas del cuerpo, y puede afectar la manera en que éstos funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse serios o poner en riesgo la vida, y pueden resultar mortales. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, o incluso después de finalizado el tratamiento. Algunos de estos problemas pueden ocurrir con más frecuencia cuando OPDIVO se usa en combinación con ipilimumab.

### **Llame a su médico o visítelo de inmediato si desarrolla cualquier síntoma de los siguientes problemas, o si estos síntomas empeoran:**

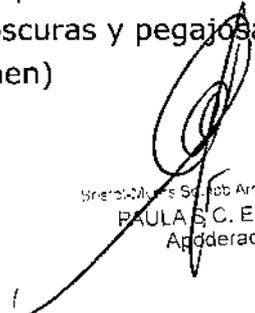
**Problemas pulmonares (neumonitis).** Los síntomas de la neumonitis pueden incluir:

- nuevo cuadro o empeoramiento de tos
- dolor de pecho
- disnea (sensación de falta de aire)

**Problemas intestinales (colitis), que pueden llevar a desgarros o perforaciones en los intestinos.** Los signos y síntomas de colitis pueden incluir:

- diarrea (heces blandas) o más movimientos intestinales que los habituales
- sangre en las heces o con aspecto alquitranado, heces oscuras y pegajosas
- dolor o molestia severa en el área del estómago (abdomen)

✓

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S.C. EGITTO  
Acreditada

**Problemas hepáticos (hepatitis).** Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir:

- color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos severos
- dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen)
- aturdimiento
- orina oscura (color té)
- sangrado o formación de hematomas más fácilmente de lo habitual
- sensación de menor apetito del habitual

**Problemas de las glándulas hormonales (en especial, tiroides, pituitaria, glándulas suprarrenales y páncreas).** Los signos y síntomas de que sus glándulas hormonales no están funcionando bien pueden incluir los siguientes:

- dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza inusuales
- cansancio extremo
- aumento de peso o pérdida de peso
- mareos o desmayos
- cambios en el estado de ánimo o la conducta, tales como menor impulso sexual, irritabilidad u olvidos
- pérdida del cabello
- sensación de frío
- constipación
- voz más grave
- sed excesiva o abundante cantidad de orina

**Problemas renales, incluidas nefritis y falla renal.** Los signos de problemas renales pueden incluir:

- menor producción de orina
- sangre en la orina
- hinchazón de tobillos
- pérdida del apetito

**Problemas de piel.** Los signos de estos problemas pueden incluir:

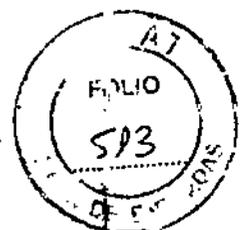
- erupción
- picazón
- aparición de ampollas en la piel
- úlceras en la boca u otras membranas mucosas

**Inflamación del cerebro (encefalitis).** Los signos y síntomas de encefalitis pueden incluir:

- dolor de cabeza



5006



- fiebre
- cansancio o debilidad
- confusión
- problemas de la memoria
- somnolencia
- ilusiones ópticas o auditivas (alucinaciones)
- convulsiones
- rigidez en el cuello

**Problemas en otros órganos.** Los signos de estos problemas pueden incluir:

- alteración de la visión
- dolor muscular o articular severo o persistente
- debilidad muscular severa

**La obtención de tratamiento médico inmediato puede evitar que estos problemas se tornen más serios.**

Su médico lo analizará para detectar estos problemas durante el tratamiento con OPDIVO. Podrá tratarlo con corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal. Si usted presenta efectos secundarios severos, su médico quizá también deba demorar o interrumpir completamente el tratamiento con OPDIVO.

### ¿Qué es OPDIVO?

OPDIVO es un medicamento de venta bajo receta archivada usado para tratar:

- **un tipo de cáncer de piel llamado melanoma que se ha extendido o no puede eliminarse por cirugía (melanoma avanzado).** Usted puede recibir OPDIVO solo o en combinación con ipilimumab.
- **un tipo de cáncer de pulmón en estadio avanzado (llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas) OPDIVO puede ser usado cuando su cáncer de pulmón:**
  - o se ha extendido o ha crecido, y,
  - o usted ha utilizado quimioterapia que contiene platino, y esta no funcionó o ya no está funcionando.
- **cáncer de riñón (carcinoma de células renales)**
  - o OPDIVO se puede usar cuando su cáncer se ha extendido o ha crecido luego del tratamiento con otras medicaciones contra el cáncer.
- **un tipo de cáncer sanguíneo que afecta los glóbulos blancos, conocidos como linfocitos (denominado linfoma de Hodgkin clásico) OPDIVO puede ser usado si:**
  - o su cáncer se ha vuelto a manifestar o se ha extendido luego de un tipo de trasplante de células madre que utiliza sus propias células madre (autólogo), y

=10670



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

536

PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

Opdivo™  
NIVOLUMAB  
10 mg/mL  
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para Infusión Intravenosa  
Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada  
Mantener refrigerado

40 mg/4 mL  
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 4 mL

**Fórmula:** Cada frasco ampolla/vial de 4 mL de un solo uso contiene 40 mg de nivolumab; excipientes c.s. Cada mL contiene: 10 mg de nivolumab.  
**Excipientes:** citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80 y agua para Inyección. Para ajuste de pH: hidróxido de sodio y ácido clorhídrico; c.s.

**Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.**

**Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

**Posología/Dosis y Administración:**

Administrar la infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que tenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas. Las infusiones se deben completar dentro de las 24 horas de preparadas. Ver folleto/inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

**No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.**

**Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.**

**No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.**

**ARGENTINA:** Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° \_\_\_\_\_. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S. PUGLIARELLO S.R.L.  
PUGLIARELLO  
Adaptada



10354  
S37  
**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

**COLOMBIA:** Reg. San. INVIMA \_\_\_\_\_ . Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

**VENEZUELA:** Registrado en el M.P.P.S. bajo el n° P.B. \_\_\_\_\_. Con Prescripción Facultativa. Farmacéutico Patrocinante: Dra. Clarilú Rodríguez Platt. Importado y distribuido por Bristol-Myers de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1. CPE \_\_\_\_\_. Uso Hospitalario. Vía de Administración Intravenosa.

**Advertencias:** Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de su administración leer el prospecto interno. No exceda la dosis prescrita.

**Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula.

**Indicación y Posología:** A juicio del facultativo.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.

Liability Company

Manati, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

---

Lote:

Fabr.:

Exp.:

✓

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S. C. EGITTO  
Apoderada



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

538

PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

Opdivo™  
NIVOLUMAB  
10 mg/mL  
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para Infusión Intravenosa  
Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada  
Mantener refrigerado

100 mg/10 mL  
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL

**Fórmula:** Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 100 mg de nivolumab; excipientes c.s. Cada mL contiene: 10 mg de nivolumab.  
**Excipientes:** citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80 y agua para inyección. Para ajuste de pH: hidróxido de sodio y ácido clorhídrico; c.s.

**Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.**

**Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

**Posología/Dosis y Administración:**

Administrar la infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que tenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas. Las infusiones se deben completar dentro de las 24 horas de preparadas. Ver folleto/inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

**No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.**

**Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.**

**No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.**

**ARGENTINA:** Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° \_\_\_\_\_. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S.C. EBITTO  
Apoderada

- 10670



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.** 539

**COLOMBIA:** Reg. San. INVIMA \_\_\_\_\_ Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

**VENEZUELA:** Registrado en el M.P.P.S. bajo el n° P.B. \_\_\_\_\_. Con Prescripción Facultativa. Farmacéutico Patrocinante: Dra. Clarilú Rodríguez Platt. Importado y distribuido por Bristol-Myers de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1. CPE \_\_\_\_\_  
Uso Hospitalario. Vía de Administración Intravenosa.

**Advertencias:** Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de su administración leer el prospecto interno. No exceda la dosis prescrita.

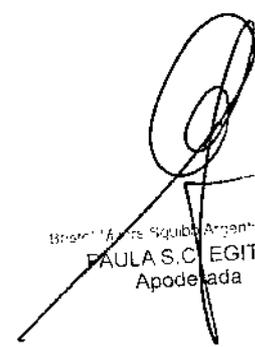
**Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula.

**Indicación y Posología:** A juicio del facultativo.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.  
Liability Company  
Manati, Puerto Rico, EEUU  
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

✓

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S.C. EGITTO  
Apoderada



PROYECTO DE ETIQUETA – FRASCO AMPOLLA/VIAL

Opdivo™  
**NIVOLUMAB**  
 10 mg/mL  
 Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

**Sólo para Infusión Intravenosa**  
**Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada**  
**Mantener refrigerado**

**40 mg/4 mL**  
**Frasco ampolla/vial de un solo uso con 4 mL**

**Fórmula:** Cada frasco ampolla/vial de 4 mL de un solo uso contiene 40 mg de nivolumab; excipientes c.s.

**Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz.**

**No contiene preservantes. Posología/Dosis y Administración:** Ver folleto/inserto/prospecto. **Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° \_\_\_\_\_. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

**Colombia:** Reg. San.: \_\_\_\_\_. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

**Venezuela:** Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. \_\_\_\_\_. Con Prescripción Facultativa. Imp. y dist. por Bristol-Myers Squibb de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.  
 Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EEUU  
 Para: Bristol-Myers Squibb Company EEUU

Lote:  
 Fabr.:  
 Exp.:

  
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 PAULA S. C. EGITTO  
 Apoderada

-10670



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

541

PROYECTO DE ETIQUETA - FRASCO AMPOLLA/VIAL

Opdivo™  
NIVOLUMAB  
10 mg/mL  
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para Infusión Intravenosa  
Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada  
Mantener refrigerado

100 mg/10 mL  
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 100 mg de nivolumab; excipientes c.s.

Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz.

No contiene preservantes. Posología/Dosis y Administración: Ver folleto/inserto/prospecto. Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Información Adicional: Ver folleto/inserto/prospecto.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° \_\_\_\_\_. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Colombia: Reg. San.: \_\_\_\_\_. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

Venezuela: Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. \_\_\_\_\_. Con Prescripción Facultativa. Imp. y dist. por Bristol-Myers Squibb de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.  
Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EEUU  
Para: Bristol-Myers Squibb Company EEUU

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA SCARLETTA  
Apoderada