

OPDIVO[®]

(nivolumabe)

Solução Injetável para Infusão Intravenosa

Informações sobre Minimização de Risco para Profissionais da Saúde

OPDIVO[®] é indicado para o tratamento de diferentes tipos de tumores em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe.

Para obter a lista completa das indicações aprovadas atualmente e saber o tipo de paciente que pode utilizar nivolumabe, consulte a bula do produto no site www.bms.com/br.

Para mais informações, consulte a Bula do Produto no site: www.bms.com/br

Os profissionais da saúde devem relatar qualquer suspeita de reação adversa ao Departamento de Farmacovigilância da Bristol-Myers Squibb pelo email informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone **0800 727 6160**.



Bristol-Myers Squibb

Este Guia

- É fornecido a profissionais da saúde que estão envolvidos no tratamento de pacientes com nivolumabe.
- É essencial para garantir o uso seguro e efetivo de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, assim como o gerenciamento apropriado de possíveis reações adversas imunorrelacionadas ao tratamento.
- Deve ser lido antes da prescrição e administração de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe.
- Apresenta o Cartão de Alerta do Paciente. Antes de cada ciclo de tratamento e de qualquer visita, é importante revisar o Cartão de Alerta junto com os pacientes, para reforçar a compreensão sobre eventos adversos e a necessidade de contatar um profissional da saúde caso apresentem tais efeitos.

Os médicos responsáveis pelo tratamento também devem orientar seus pacientes a sempre carregar consigo o Cartão de Alerta do Paciente e a mostrá-lo a qualquer profissional da saúde que possa vir a tratá-los. Você pode obter o Cartão de Alerta do Paciente pelo *email* **informacoes-medicas.brz@bms.com**.

Índice

O que é Nivolumabe?¹ 4

Resumo de Informações Importantes4

Diagnóstico Precoce e Tratamento Apropriado..... 5

Reações Adversas Imunorrelacionadas e Modificações do Tratamento 6

Definição do Grau de Acordo com NCI CTCAE v.4..... 8

Reações Adversas Imunorrelacionadas e Modificações do Tratamento10

Definição do Grau de Acordo com NCI CTCAE v.4..... 13

Outras Reações Adversas Imunorrelacionadas14

Risco Potencial de Complicações de Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas Quando Nivolumabe É Administrado Antes ou Depois do Transplante 15

Cartão de Alerta para o Paciente 15

Check List para a Visita do Paciente 15

Primeira Visita15

Qualquer Visita Seguinte15

O que é Nivolumabe?¹

Nivolumabe é um medicamento desenvolvido para ajudar o sistema imunológico a combater tumores por meio do aumento da atividade das células T.

O receptor PD-1 é um regulador inibitório da atividade das células T, que se mostrou envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. O envolvimento do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por tumores ou outras células no microambiente do tumor, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocinas. Nivolumabe potencializa as respostas das células T, que incluem todas as respostas antitumorais, por intermédio de bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2.¹

A inibição mediada pela combinação de nivolumabe (anti-PD-1) com ipilimumabe (anti-CTLA-4) resulta em melhores respostas antitumorais nas indicações aprovadas, conforme especificado na bula de nivolumabe.

Antes de prescrever nivolumabe, você deve verificar o seguinte:

- Testes de função hepática:

Nivolumabe deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 × a 3 × o limite superior da normalidade [LSN] com qualquer nível de aspartato aminotransferase [AST]) ou grave (bilirrubina total > 3 × o LSN com qualquer nível de AST).
- Sinais e sintomas de distúrbios eletrolíticos, desidratação, endocrinopatias, hiperglicemia e alterações na função da tireoide.
- Se o paciente é alérgico ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
- Se o paciente está utilizando outros produtos medicinais conhecidos ou suspeitos de apresentarem interação farmacológicas com nivolumabe, especialmente corticosteroides sistêmicos e outros imunossuppressores.
- Se o paciente dirige ou opera máquinas.
- Se a paciente está grávida ou planeja engravidar ou se está amamentando.
- Se o paciente pertence a qualquer tipo de grupo de pacientes em que é necessário ter cautela, e isso inclui casos em que houver limitação ou ausência de dados.

RESUMO DE INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Nivolumabe em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe aumenta o risco de reações adversas graves imunorrelacionadas (irARs), que podem incluir pneumonite, colite, hepatite, nefrite e disfunção renal, endocrinopatias, reações cutâneas e outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, bem como potenciais complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). As irARs podem ocorrer vários meses após a última dose de nivolumabe.
- O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado de eventos adversos são essenciais para minimizar complicações que representam risco à vida.
- Suspeitas de reações adversas devem ser avaliadas imediatamente para excluir etiologias infecciosas ou outras etiologias alternativas.
- Com base na gravidade dos sintomas, o tratamento deve ser suspenso ou descontinuado, e terapia sistêmica com altas doses de corticosteroide (ou terapia de reposição hormonal para endocrinopatias) pode ser necessária. Assim que houver melhora, o tratamento pode ser retomado após a diminuição gradual da dose do corticosteroide.¹ O tratamento deve ser permanentemente descontinuado caso qualquer irAR grave volte a ocorrer ou caso ocorra qualquer irAR que apresente risco à vida.¹
- Os pacientes e cuidadores devem ser informados sobre os sintomas de irARs e sobre a importância de reportar as irARs imediatamente para o médico responsável pelo tratamento. Um Cartão de Alerta do Paciente deve ser fornecido aos pacientes em qualquer visita e pode embasar a discussão sobre os riscos.
- Os pacientes devem ser instruídos a sempre carregar consigo o Cartão de Alerta do Paciente e a mostrá-lo a qualquer profissional da saúde em todas as visitas médicas.

Diagnóstico Precoce e Tratamento Apropriado

- O reconhecimento precoce de eventos adversos e o tratamento apropriado são essenciais para minimizar complicações que representem risco à vida.
- Altas doses de corticosteroides sistêmicos (ou terapia de reposição hormonal para endocrinopatias), com ou sem terapia imunossupressora adicional, podem ser necessárias para tratar irARs graves.¹ Caso seja usada imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa, uma redução gradual de, pelo menos, um mês deve ser iniciada assim que houver melhora,¹ visto que rápida redução da dose pode levar à piora ou à recidiva da reação adversa.¹ A administração de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe não deve ser retomada enquanto o paciente estiver recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora.¹
- Respostas atípicas (por exemplo, aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas lesões novas nos primeiros meses seguidos pelo encolhimento do tumor) foram observadas. Recomenda-se continuar o tratamento com nivolumabe para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.
- Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses após a última dose), visto que uma reação adversa com nivolumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia.¹
- Consulte a bula de nivolumabe (e ipilimumabe se estiver utilizando a terapia combinada) para obter diretrizes de tratamento. Quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe, se um dos agentes for suspenso, o outro agente deve ser suspenso também. Se a administração da dose for reiniciada após um atraso, tanto nivolumabe em monoterapia como o tratamento em combinação podem ser reiniciados com base na avaliação individual do paciente.¹
- Além do que é relatado nas tabelas a seguir para modificações do tratamento, o tratamento com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente nos seguintes casos:¹
 - Qualquer reação adversa grave imunorrelacionada que apresente ameaça à vida (Grau 4).
 - Qualquer reação adversa grave (Grau 3) imunorrelacionada que apresente recorrência.
 - Na primeira manifestação de reação adversa imunorrelacionada Grau 3: pneumonite, diarreia / colite (apenas para o tratamento de combinação), elevação da AST / alanina aminotransferase (ALT) / bilirrubina, insuficiência adrenal ou miocardite.
 - Reações adversas imunorrelacionadas de Grau 2 ou 3 que persistirem apesar de modificações do tratamento.
 - Impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg de prednisona (8mg de metilprednisolona) ou equivalente ao dia.

Reações Adversas Imunorrelacionadas e Modificações do Tratamento

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento recomendada (nivolumabe ou nivolumabe + ipilimumabe)
Pneumonite (alterações radiográficas como opacidades em vidro fosco focal ou infiltrados esparsos, dispneia, hipóxia)	Pneumonite de Grau 2	- Suspender o tratamento. - Iniciar corticosteroides na dose de 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. - Assim que houver melhora, o tratamento pode ser retomado após a redução gradual da dose de corticosteroide. - Caso ocorra agravamento ou não ocorra nenhuma melhora apesar do início de corticosteroides, a dose do corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.
	Pneumonite de Grau 3 ou 4	- Descontinuar permanentemente o tratamento. - Iniciar corticosteroides na dose de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.
Colite (diarreia, dor abdominal, muco ou sangue nas fezes)	Colite ou diarreia de Grau 2	- Suspender o tratamento. - Se a reação persistir, tratar com corticosteroides na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. - Assim que houver melhora, o tratamento pode ser retomado após a redução gradual da dose de corticosteroide, se necessário. - Caso ocorra agravamento ou não ocorra nenhuma melhora apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.
	Colite ou diarreia de Grau 3 (apenas nivolumabe em monoterapia)	- Suspender o tratamento. - Iniciar a administração de corticosteroides na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Assim que houver melhora, o tratamento pode ser retomado após a redução gradual da dose de corticosteroide. - Caso ocorra agravamento ou não ocorra nenhuma melhora apesar do início de corticosteroides, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.
	Colite ou diarreia de Grau 3 (apenas para terapia de combinação) ou Grau 4 (monoterapia e combinação)	- Descontinuar permanentemente o tratamento. - Iniciar corticosteroides na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.
Hepatite (elevações de transaminase ou bilirrubina total)	Elevações de transaminase ou bilirrubina total de Grau 2	- Suspender o tratamento. - Elevações persistentes nos valores laboratoriais devem ser tratadas com corticosteroides na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. - Após melhora, nivolumabe poderá ser reiniciado após redução da dose do corticosteroide, se necessário. - Caso ocorra agravamento ou não ocorra nenhuma melhora apesar do início dos corticosteroides, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.
	Elevações de transaminase ou bilirrubina total de Grau 3 ou 4	- Descontinuar permanentemente o tratamento. - Iniciar a administração de corticosteroides na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.
Cutânea (erupção cutânea, prurido, necrólise epidérmica tóxica [TEN])	Erupção cutânea de Grau 3	- Suspender o tratamento até que os sintomas sejam resolvidos. - Erupção cutânea grave deve ser tratada com corticosteroide em alta dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.
	Erupção cutânea de Grau 4	- Descontinuar permanentemente o tratamento. - Erupção cutânea grave deve ser tratada com corticosteroide em alta dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.
	Stevens-Johnson ou TEN	- Em caso de suspeita de SJS ou TEN, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. - Descontinuar permanentemente o tratamento caso seja confirmado que o paciente apresenta SJS ou TEN.

Definição do Grau de Acordo com NCI CTCAE v.4

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Pneumonite	Assintomática; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Sintomática; intervenção médica indicada; limitação de atividades da vida diária (ADL)	Sintomas graves; limitação de ADL de cuidados pessoais; indicação oxigênio	Comprometimento respiratório com ameaça à vida; intervenção de urgência indicada (por exemplo, traqueostomia ou intubação)	Morte
Colite	Assintomática; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Dor abdominal; muco ou sangue nas fezes	Dor abdominal grave; alteração nos hábitos intestinais; intervenção médica indicada; sinais peritoneais	Consequências de ameaça à vida; intervenção de urgência indicada	Morte
Distúrbios hepatobiliares	Assintomático ou sintomas leves; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação de atividades da vida diária (ADL) apropriadas para a idade	Grave ou clinicamente significativo, porém sem ameaça imediata à vida; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicado; incapacitante; limitação de ADL de cuidados pessoais	Consequências de ameaça à vida; intervenção de urgência indicada	Morte
Aumento de ALT / AST	> 1,0 x LSN – 3,0 x LSN	> 3,0 – 5,0 x LSN	> 5,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	
Aumento da bilirrubina	> 1,0 x LSN – 1,5 x LSN	> 1,5 – 3,0 x LSN	> 3,0 – 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN	
Reação alérgica	Erupção cutânea ou rubor transitórios, febre medicamentosa < 38 °C; intervenção não indicada	Indicada intervenção ou interrupção da infusão; responde imediatamente ao tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos, AINES, narcóticos); indicada medicações profiláticas por ≤ 24 horas	Prolongada (por exemplo, não responde rapidamente à medicação sintomática e / ou à breve interrupção da infusão); recorrência dos sintomas após melhora inicial; indicada hospitalização devido a sequelas clínicas (por exemplo, comprometimento renal, infiltrados pulmonares)	Consequências de risco à vida; indicada intervenção urgente	Morte
Erupção cutânea acneiforme	Pápulas e / ou pústulas que cobrem < 10% da ASC, que podem ou não estar associadas aos sintomas de prurido ou sensibilidade	Pápulas e / ou pústulas que cobrem de 10% a 30% da ASC, que podem ou não estar associadas aos sintomas de prurido ou sensibilidade; associadas a um impacto psicossocial; limitação de ADL instrumentais	Pápulas e / ou pústulas que cobrem > 30% da ASC, que podem ou não estar associadas aos sintomas de prurido ou sensibilidade; limitação de ADL de cuidados pessoais; associadas à superinfecção local com indicação de antibióticos orais	Pápulas e / ou pústulas que cobrem qualquer % da ASC, que podem ou não estar associadas aos sintomas de prurido ou sensibilidade e estão associadas à superinfecção extensa, com indicação de antibióticos IV; consequências de ameaça à vida	Morte
Necrólise Epidérmica Tóxica				Descamação da pele que cobre > 30% da ASC com sintomas associados (por exemplo, eritema, púrpura ou descolamento epidérmico)	Morte

Reações Adversas Imunorrelacionadas e Modificações do Tratamento

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento recomendada (nivolumabe ou nivolumabe + ipilimumabe)	
Nefrite e Disfunção Renal (aumento assintomático da creatinina sérica)	Elevação da creatinina sérica de Grau 2 ou 3	- Suspender o tratamento. - Iniciar corticosteroides na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. - Após a melhora, nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução da dose de corticosteroide. - Caso ocorra agravamento ou não ocorra nenhuma melhora apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.	
	Elevação da creatinina sérica de Grau 4	- Descontinuar permanentemente o tratamento. - Iniciar corticosteroides na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.	
Endocrinopatias (hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, que inclui hipopituitarismo, diabetes, cetoacidose diabética)	Hipotireoidismo de Grau 2 ou 3	Suspender o tratamento.	- Iniciar reposição do hormônio tireoidiano, conforme necessário. - O monitoramento da função da tireoide deve continuar para garantir que seja utilizada a reposição hormonal apropriada.
	Hipotireoidismo de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.	
	Hipertireoidismo de Grau 2 ou 3	Suspender o tratamento.	Iniciar medicação antitireoidiana, conforme necessário.
	Hipertireoidismo de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.	- Considerar o início de corticosteroides a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente caso haja suspeita de inflamação aguda da tireoide. - Após melhora (dos eventos Grau 2 ou 3), nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução da dose de corticosteroide, se necessário.
	Insuficiência adrenal de Grau 2	Suspender o tratamento.	A reposição fisiológica de corticosteroide deve ser iniciada conforme necessário.
	Insuficiência adrenal de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.	O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve continuar a fim de garantir que a reposição de corticosteroide adequada seja utilizada.
	Hipofisite de Grau 2 ou 3	Suspender o tratamento.	Iniciar reposição hormonal conforme necessário.
	Hipofisite de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.	- Considerar o início de corticosteroides a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente I em caso de suspeita de inflamação aguda da hipófise. - Após melhora (de evento Grau 2 ou 3), nivolumabe poderá ser reiniciado após a redução da dose de corticosteroide, se necessário. - O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em decorrência de hipofisite de grau 4. - O monitoramento da função da hipófise e dos níveis hormonais deve continuar a fim de garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada.
	Diabetes de Grau 3	Suspender o tratamento.	Iniciar reposição de insulina conforme necessário.
	Diabetes de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento.	O monitoramento da glicemia deve continuar a fim de garantir que a reposição de insulina adequada seja utilizada.
Outras Reações			
Reações infusionais	Reação infusional leve ou moderada	Monitorar atentamente a administração de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe e usar pré-medicação de acordo com as diretrizes locais de tratamento para profilaxia de reações infusionais.	
	Reação infusional grave ou de risco à vida	A infusão de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuada, e a terapia clínica apropriada deve ser administrada.	

Definição do Grau de Acordo com NCI CTCAE v.4

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Creatinina elevada	> 1 – 1,5 x linha basal; > LSN – 1,5 x LSN	> 1,5 – 3,0 x linha basal; > 1,5 – 3,0 x LSN	> 3,0 linha basal; > 3,0 – 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	Morte
Distúrbios renais e urinários	Assintomáticos ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Moderados; indicada intervenção não invasiva ou local; limitação das atividades da vida diária (ADL) instrumentais	Graves ou clinicamente significativos, porém sem ameaça imediata à vida; hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente indicado; incapacitante; limitação de ADL de cuidados pessoais	Consequências com ameaça à vida; indicada intervenção urgente	Morte
Hipertireoidismo	Assintomático; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Sintomático; terapia de supressão da tireoide indicada; limitação de atividades da vida diária (ADL) instrumentais	Sintomas graves; limitação de ADL de cuidados pessoais; hospitalização indicada	Consequências de ameaça à vida; intervenção de urgência indicada	Morte
Hipotireoidismo	Assintomático; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Sintomático; terapia de supressão da tireoide indicada; limitação de atividades da vida diária (ADL) instrumentais	Sintomas graves; limitação de ADL de cuidados pessoais; hospitalização indicada	Consequências de ameaça à vida; intervenção de urgência indicada	Morte
Hipofisite (distúrbios endócrinos gerais)	Assintomática ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Moderada; indicada intervenção mínima não invasiva ou local; limitação das ADL instrumentais apropriadas para a idade	Grave ou clinicamente significativa, mas que não representa risco imediato à vida; indicada hospitalização ou prolongamento da hospitalização preexistente; incapacitante; limitação das ADL de cuidados pessoais	Consequências de risco à vida; indicada intervenção urgente	Morte
Insuficiência adrenal	Assintomática; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada	Sintomas moderados; indicada intervenção médica	Sintomas graves; indicada hospitalização	Consequências de risco à vida; indicada intervenção urgente	Morte
Diabetes <i>mellitus</i> (hiperglicemia)	Glicemia em jejum > LSN – 160 mg/dL; Glicemia em jejum > LSN – 8,9 mmol/L	Glicemia em jejum > 160 – 250 mg/dL; Glicemia em jejum > 8,9 – 13,9 mmol/L	> 250 – 500 mg/dL; > 13,9 – 27,8 mmol/L; indicada hospitalização	> 500 mg/dL; > 27,8 mmol/L; consequências de ameaça à vida	Morte
Acidose	pH < normal, mas ≥ 7,3		pH < 7,3	Consequências que ameaçam à vida	Morte

Outras Reações Adversas Imunorrelacionadas

As seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe em estudos clínicos:¹

- Pancreatite
 - Uveíte
 - Desmielinização
 - Neuropatia autoimune (que inclui paralisia do nervo abducente e facial)
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Síndrome miastênica
 - Encefalite
 - Gastrite
 - Sarcoidose
 - Duodenite
- Casos raros de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados em pacientes tratados com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas de miotoxicidade, deve ser implementado monitoramento próximo, e o paciente deve consultar um especialista para avaliação e tratamento o quanto antes. Com base na severidade da miotoxicidade, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso ou descontinuado e tratamento apropriado deve ser instituído.
- Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados durante o uso pós-comercialização.
- Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de anti-PD-1/PD-L1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe *versus* o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Risco Potencial de Complicações de Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas Quando Nivolumabe É Administrado Antes ou Depois do Transplante

O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com desfecho fatal, foi relatado no cenário de pós-comercialização em pacientes que receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1. O benefício do tratamento com nivolumabe *versus* o possível risco deve ser considerado nesses pacientes.

Os inibidores de PD-1/PD-L1, que incluem nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem estar associados a risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, e isso inclui DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos. Os pacientes devem ser monitorados de perto para evidências precoces de complicações relacionadas ao transplante. Deve ser feita uma avaliação cuidadosa caso a caso quanto aos possíveis benefícios do TACT alogênico e ao possível aumento do risco de complicações relacionadas ao transplante.

Cartão de Alerta para o Paciente

É importante que você distribua o Cartão de Alerta ao Paciente para todos os pacientes que estejam recebendo nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe pela primeira vez e a cada visita. Você pode usar o Cartão de Alerta ao Paciente para discutir o tratamento e os riscos relacionados.

O material é elaborado para ajudar os pacientes a entender o tratamento e saber como agir caso apresentem reações adversas. Você deve inserir suas informações para contato no Cartão de Alerta ao Paciente e orientar o paciente a sempre carregar o cartão consigo.

Check List para a Visita do Paciente

PRIMEIRA VISITA

- Discuta o tratamento com o paciente, preencha o Cartão de Alerta ao Paciente e oriente o paciente a sempre carregar o cartão com ele.
- Oriente o paciente a não tratar seus próprios sintomas e a buscar ajuda médica imediatamente caso alguma reação adversa ocorra ou se agrave.
- Informe ao paciente que ele pode apresentar crescimento dos tumores presentes ou desenvolver novos tumores e que isso não significa que o tratamento é ineficaz.
- Faça a verificação apropriada (consulte a página 2 deste guia e a bula do produto).
- Verifique sinais e sintomas de condições presentes nas seções de advertências e contraindicações da bula do produto.

QUALQUER VISITA SEGUINTE

- Faça a verificação apropriada (consulte a página 2 deste guia e a bula do produto)
- Lembre o paciente de não tratar seus próprios sintomas.
- Lembre o paciente de entrar em contato com você imediatamente caso ele apresente uma reação adversa, mesmo que seja leve.
- Lembre o paciente que o diagnóstico precoce e o tratamento apropriado são essenciais para minimizar a gravidade das reações adversas e as complicações associadas.



www.guiaopdivo.com.br

Caso necessite de qualquer informação adicional a respeito do uso de nivolumabe ou queira notificar uma suspeita de reação adversa, entre em contato com o Departamento de Informações Médicas da Bristol-Myers Squibb pelo telefone **0800 727 6160** ou pelo *e-mail* **informacoes-medicas.brz@bms.com**.

Referência: 1. Bula do produto OPDIVO® (nivolumabe).

