



APRESENTAÇÃO

YERVOY é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL. É apresentado em frascos para uso único de 10 mL (50 mg) e 40 mL (200 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 5 mg de ipilimumabe e os seguintes ingredientes inativos: ácido pentético, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, cloridrato de tris, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

YERVOY (ipilimumabe) é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou inoperável¹.

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados pré-clínicos

Em estudos toxicológicos de doses intravenosas repetidas em macacos, ipilimumabe foi geralmente bem tolerado. Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico foram observadas com pouca frequência (~3%) e incluíram colite (que resultou em uma única fatalidade), dermatite e reação infusional (possivelmente decorrente da liberação aguda de citocina resultante de uma injeção rápida). Uma redução no peso da tireoide e testículos foi observada em um estudo sem acompanhamento dos achados histopatológicos; a relevância clínica desse achado é desconhecida.

Os efeitos de ipilimumabe sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram investigados em macacos cinomólogos. Macacas prenhas receberam ipilimumabe a cada 3 semanas a partir do início da organogênese no primeiro trimestre até o parto, com níveis de exposição (por área sob a curva - AUC) de 2,6 ou 7,2 vezes mais altos que os associados ao estudo clínico de 3 mg/kg de ipilimumabe. Nenhum efeito adverso na reprodução relacionado ao tratamento foi detectado durante os primeiros dois trimestres da gestação. Quando o tratamento foi iniciado no terceiro trimestre, os grupos de ipilimumabe apresentaram maiores incidências de aborto, morte fetal intrauterina, parto prematuro (acompanhado de menor peso ao nascimento) e maiores incidências de mortalidade dos filhotes primatas não-humanos, de forma relacionada à dose em comparação aos controles.

Adicionalmente, desenvolvimento de anormalidades externas ou viscerais foi identificado no sistema urogenital de dois macacos infantes expostos no útero a 30mg/kg de ipilimumabe (7,2 vezes a AUC em humanos na dose clínica). Uma macaca infante apresentou agenesia renal unilateral no rim esquerdo e ureter, e um macaco infante apresentou uretra imperfurada associada com obstrução urinária e edema subcutâneo escrotal. A relação destas malformações com o tratamento não é clara.

Dados clínicos

A vantagem na sobrevida global (OS) de YERVOY na dose recomendada de 3 mg/kg em pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) tratado previamente foi demonstrada em um estudo de Fase 3 (MDX010-20). Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário do sistema nervoso central (SNC), metástases cerebrais em atividade que não foram tratadas com radioterapia, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B e hepatite C não foram incluídos no ensaio clínico pivotal. Os estudos clínicos excluíram os pacientes com status de desempenho (Performance Status) ECOG > 1 e melanoma de mucosa. Pacientes sem metástase no fígado com aspartato aminotransferase (AST) basal > 2,5 x o limite superior da normalidade (LSN), pacientes com metástase no fígado com AST basal > 5 x LSN e pacientes com bilirrubina total basal \geq 3 x LSN também foram excluídos.

- MDX010-20

Um estudo de Fase 3, duplo-cego incluiu pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) que haviam sido tratados previamente com regimes contendo um ou mais dos seguintes medicamentos: interleucina-2 (IL-2), dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:1:1 para receber YERVOY 3 mg/kg em combinação com uma vacina peptídica em investigação (gp100), monoterapia de YERVOY 3 mg/kg ou gp100 isolado. Todos os pacientes eram do tipo HLA-A2*0201; esse tipo de HLA garante a apresentação imunológica de gp100. Os pacientes foram incluídos independentemente da presença de mutação de BRAF. Os pacientes receberam YERVOY a cada 3 semanas em 4 doses, conforme tolerado (terapia de indução). Os pacientes que apresentaram aumento da carga tumoral antes do final do período de indução continuaram a terapia de indução conforme tolerado se possuíssem status de desempenho (Performance Status) adequado. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY foi realizada aproximadamente na

semana 12, após a conclusão da terapia de indução.

Tratamento adicional com YERVOY (terapia de reindução) foi oferecido a pacientes que desenvolveram progressão da doença (PD) após terem apresentado resposta clínica (resposta parcial -PR ou resposta completa- CR) ou doença estável inicial (SD) conforme critério modificado da OMS com duração > 3 meses da primeira avaliação tumoral. O desfecho primário foi sobrevida global (OS) no grupo de YERVOY + gp100 vs. grupo do gp100. Os desfechos secundários principais foram OS (sobrevida global) no grupo de YERVOY + gp100 vs. grupo de monoterapia com YERVOY e no grupo de monoterapia com YERVOY vs. grupo do gp100.

Os outros desfechos secundários incluíram taxa de melhor resposta global (BORG) até a Semana 24 e duração de resposta.

Foram randomizados 676 pacientes no total: 137 para o grupo de monoterapia com YERVOY, 403 para o grupo de YERVOY + gp100 e 136 para o grupo de gp100 isolado. A maioria recebeu todas as 4 doses durante a indução. Trinta e dois pacientes receberam reindução: 8 no grupo de monoterapia de YERVOY, 23 no grupo de YERVOY + gp100 e 1 no grupo de gp100. A duração do acompanhamento variou até 55 meses. As características basais foram bem equilibradas entre os grupos. A idade mediana foi de 57 anos. A maioria (71%-73%) dos pacientes tinha a doença no estágio M1c e 37% a 40% dos pacientes tinham lactato desidrogenase (LDH) basal elevado. Um total de 77 pacientes tinham histórico de metástase cerebral previamente tratada.

Os regimes contendo YERVOY demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa sobre o grupo de controle gp100 na OS (sobrevida global). A razão de risco (HR) para comparação da OS entre a monoterapia com YERVOY e gp100 foi 0,66 (intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,51, 0,87; $p = 0,0026$). Esse resultado foi consistente com a HR para comparação entre YERVOY + gp100 e gp100 (HR 0,68 [IC de 95%: 0,55, 0,85]; $p = 0,0004$).

Por análise de subgrupo, demonstrou-se que o benefício observado na OS (sobrevida global) foi consistente para a maioria dos subgrupos de pacientes (estágio M [metástases], uso de interleucina-2 anterior, LDH basal, idade, sexo e o número e tipo de tratamento prévio). No entanto, para as mulheres com mais de 50 anos de idade, os dados que corroboram um benefício na OS (sobrevida global) do tratamento com YERVOY foram limitados. A eficácia do YERVOY para as mulheres com mais de 50 anos de idade é, portanto, incerta. Uma vez que a análise de subgrupo inclui apenas um pequeno número de pacientes, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada a partir desses dados.

As taxas medianas e estimadas da OS (sobrevida global) em 1 ano e 2 anos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Sobrevida Global (OS) no MDX010-20

		YERVOY 3 mg/kg n=137	YERVOY 3 mg/kg + gp100 ^a n=403	gp100 ^a n=136
Mediana	Meses (IC de 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	10 meses (8,5; 11,5)	6 meses (5,5; 8,7)
OS em 1 ano	% (IC de 95%)	46% (37,0; 54,1)	44% (38,6; 48,5)	25% (18,1; 32,9)
OS em 2 anos	% (IC de 95%)	24% (16,0; 31,5)	22% (17,2; 26,1)	14% (8,0; 20,0)

^a A combinação de YERVOY + gp100 não é um regime recomendado; a vacina peptídica gp100 é um controle experimental. Vide seção 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** para obter a dose recomendada.

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, a OS (sobrevida global) mediana foi de 22 meses e 8 meses para pacientes com doença estável (SD) e progressão de doença (PD), respectivamente. No momento desta análise, as medianas não foram atingidas pelos pacientes com resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR).

A eficácia foi demonstrada através dos desfechos primários e secundários. A taxa de melhor resposta global (BORR) foi de 10,9% (IC de 95%: 6,3; 17,4) no grupo de monoterapia de YERVOY, 5,7% (IC de 95%: 3,7; 8,4) no grupo de YERVOY + gp100 e 1,5% (IC de 95%: 0,2; 5,2) no grupo de gp100. A taxa de controle da doença (DCR, definida como CR + PR + SD) foi 28,5% (IC 95%: 21,1; 36,8) no grupo de monoterapia de YERVOY, 20,1% (IC de 95%: 16,3; 24,3) no grupo de YERVOY + gp100 e 11,0% (IC de 95%: 6,3; 17,5) no grupo de gp100.

Respostas tumorais foram observadas em até 5,5 meses a partir do início da terapia com YERVOY.

Para os pacientes que precisaram de terapia de reindução, a taxa de melhor resposta global (BORR) foi de 38% (3/8 pacientes) no grupo de monoterapia de YERVOY, 13% (3/23 pacientes) no grupo de YERVOY + gp100 e 0% no grupo de gp100. A taxa de controle de doença (DCR) foi de 75% (6/8 pacientes), 65% (15/23 pacientes) e 0%, respectivamente. Devido ao número limitado de pacientes nessas análises, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada em relação à eficácia da re-indução de YERVOY.

Outros estudos que suportam o uso de YERVOY 3 mg / kg em pacientes sem terapia prévia

A sobrevida global (OS) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (N=78, randomizados) e em pacientes sem terapia prévia em dois estudos observacionais retrospectivos (N=273 e N=157) foi geralmente consistente. Nos dois estudos observacionais, 12,1% e 33,1% dos pacientes tiveram metastases cerebrais no momento do diagnóstico de melanoma avançado. Nestes estudos, as taxas de sobrevida estimadas em 1 ano foram 59,2% (95% CI: 53,0 –

64,8) e 46,7% (95% CI: 38,1 – 54,9).

As taxas de sobrevida de pacientes sem quimioterapia prévia estimadas em 1 ano, 2 anos e 3 anos (N=78) agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 foram 54,1% (95% CI: 42,5 – 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 – 42,9) e 23,7% (95% CI: 14,3 – 34,4) respectivamente.

A análise do agrupamento das taxas médias estimadas para o OS (sobrevida global) de 1 ano e 2 anos para ipilimumabe 3 mg/kg em pacientes sem quimioterapia prévia (N=78) comparado com pacientes anteriormente tratados (N=211) são apresentados na tabela 2:

Tabela 2: OS com quimioterapia anterior – sujeitos randomizados - (monoterapia de agrupamento 3 mg/kg)		
	Pacientes sem tratamento anterior^a Agrupamento N = 78	Pacientes anteriormente tratados^b Agrupamento N = 211
Média Meses (95% CI)	13,47 meses (11,20, 19,58)	9,07 meses (7,56, 10,94)
OS de 1 ano % (95% CI)	54,14% (42,49, 65,64)	41,59% (34,80, 48,46)
OS de 2 anos % (95% CI)	31,58% (20,74, 42,88)	22,10% (16,28, 28,25)

a Inclui 13 pacientes do MDX010-20; 40 pacientes do MDX010-08 e 25 pacientes do CA184004/CA184022

b Inclui 124 pacientes do MDX010-20 e 87 pacientes do CA184004/CA184022

O desenvolvimento ou manutenção da atividade clínica após o tratamento com YERVOY foi semelhante com ou sem o uso de corticosteroides sistêmicos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 totalmente humano (IgG1k) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Mecanismo de ação

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador chave da atividade de células T. O ipilimumabe é um inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por esta via, aumentando o número de células T efetoras reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais.

Este bloqueio pode também reduzir a função da célula T reguladora, o que possibilita um aumento da resposta

imune anti-tumor. O ipilimumabe é capaz de esgotar seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, permitindo um aumento da razão celular intratumoral T efetoras/T reguladoras, favorecendo à morte celular tumoral.

Efeitos farmacodinâmicos

Em pacientes com melanoma que receberam YERVOY, a média da contagem absoluta de linfócitos (ALC) do sangue periférico aumentou durante o período de indução. Em estudos de Fase 2, esse aumento foi dose-dependente. No estudo MDX010-20, YERVOY a 3 mg/kg, com ou sem gp100, aumentou a ALC durante o período de indução, mas nenhuma alteração significativa na ALC foi observada no grupo controle de pacientes que receberam a vacina peptídica gp100 em investigação isolada.

No sangue periférico dos pacientes com melanoma, um aumento médio no percentual de células T HLA-DR⁺ CD4⁺ e CD8⁺ ativadas foi observado após o tratamento com YERVOY, consistente com seu mecanismo de ação. Um aumento médio no percentual de células T centrais de memória CD4⁺ e CD8⁺ (CCR7⁺ CD45RA⁻) e um menor, mas significativo, aumento médio no percentual de células T de memória efetora CD8⁺ (CCR7⁻ CD45RA⁻) também foram observados após o tratamento com YERVOY.

Imunogenicidade

Menos de 2% dos pacientes com melanoma avançado que receberam YERVOY em estudos clínicos de Fase 2 e 3 desenvolveram anticorpos contra ipilimumabe. Nenhum paciente apresentou qualquer hipersensibilidade relacionada à infusão ou peri-infusional ou reações anafiláticas. Não foram detectados anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe. Em geral, nenhuma associação aparente foi observada entre o desenvolvimento de anticorpos e reações adversas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de ipilimumabe foi estudada em 785 pacientes com melanoma avançado que receberam doses de indução variando de 0,3 a 10 mg/kg administradas uma vez a cada 3 semanas em 4 doses. C_{max}, C_{min} e AUC de ipilimumabe foram identificados como sendo proporcionais à dose dentro da faixa de doses examinada. Mediante a administração repetida de YERVOY a cada 3 semanas, observou-se que o *clearance* não variava com o tempo, e um acúmulo sistêmico mínimo foi observado por um índice de acúmulo de 1,5 vezes ou menos. O estado de equilíbrio de ipilimumabe foi alcançado com a terceira dose. Com base na análise farmacocinética populacional, os seguintes parâmetros médios (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe foram obtidos: uma meia-vida terminal de 15,4 dias (34,4%); um *clearance* sistêmico de 16,8 mL/h (38,1%); e um volume de distribuição em estado de equilíbrio de 7,47 L (10,1%). A C_{min} média (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe atingida em estado de equilíbrio com um regime de indução de 3 mg/kg foi de 19,4 µg/mL (74,6%).

- Populações especiais

O *clearance* de ipilimumabe aumentou com o aumento no peso corporal e com o aumento de lactato desidrogenase (LDH) basal; entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário para LDH ou peso corporal elevados após a administração em mg/kg. O *clearance* de ipilimumabe não foi afetado pela idade (faixa de 23-88 anos), sexo, uso concomitante de budesonida, status de desempenho (Performance Status), status de HLA-A2*0201, insuficiência hepática leve, insuficiência renal leve a moderada, imunogenicidade e terapia prévia sistêmica para o câncer. O efeito da raça não foi examinado, uma vez que não havia dados suficientes sobre grupos étnicos não caucasianos. Nenhum estudo controlado foi realizado para avaliar a farmacocinética de ipilimumabe na população pediátrica ou em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Com base na análise de exposição-resposta em 497 pacientes com melanoma avançado, a sobrevida global (OS) foi independente da terapia anticâncer sistêmica prévia.

Comprometimento renal

O efeito do comprometimento renal sobre o *clearance* de ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve (TFG <90 e \geq 60 mL/min/1,73 m²; n = 349), moderado (TFG <60 e \geq 30 mL/min/1,73 m²; n = 82) ou grave (TFG <30 e \geq 15 mL/min/1,73 m²; n = 4) em comparação com pacientes com função renal normal (TFG \geq 90 mL/min/1,73 m²; n = 350) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre pacientes com comprometimento renal leve a moderado e pacientes com função renal normal (ver 8 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO - Comprometimento renal).

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático sobre o *clearance* do ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total 1,0 x a 1,5 x LSN ou AST > LSN, conforme definido usando os critérios do National Cancer Institute de disfunção hepática, n = 76) em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN, n = 708) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre os pacientes com insuficiência hepática leve e função hepática normal. O ipilimumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 x a 3 x LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST) (ver 8 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO - Insuficiência hepática).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

YERVOY está associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva (reações adversas relacionadas ao sistema imunológico) provavelmente devido a seu mecanismo de ação. As reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais, podem envolver os sistemas gastrointestinal, hepático, cutâneo, nervoso, endócrino ou outros órgãos e sistemas. Embora a maioria das reações adversas relacionadas ao sistema imunológico tenham ocorrido durante o período de indução, reações que iniciaram meses após a última dose de YERVOY também foram relatadas. Salvo se uma etiologia alternativa tiver sido identificada, a ocorrência de diarreia, aumento na frequência de evacuações, fezes com sangue, elevações nos testes de função hepática (LFT), erupções cutâneas (*rash*) e endocrinopatia deve ser considerada inflamatória e relacionada a YERVOY. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado são essenciais para minimizar as complicações de ameaça à vida.

Corticosteroides sistêmicos em altas doses com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para o tratamento de reações adversas graves relacionadas ao sistema imunológico. As orientações para o manejo de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico especificamente ligadas ao YERVOY são descritas abaixo.

Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações gastrointestinais graves relacionadas ao sistema imunológico. Fatalidades decorrentes de perfuração gastrointestinal foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg em um estudo de Fase 3 de melanoma avançado (inoperável ou metastático) (MDX010-20, vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), a mediana de tempo para o início de reações gastrointestinais graves ou fatais (Grau 3-5) relacionadas ao sistema imunológico foi de 8 semanas (variando de 5 - 13 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes de tratamento especificadas por protocolo, a resolução (definida como melhora da severidade para leve [Grau 1] ou menor ou basal) ocorreu na maioria dos casos (90%), com uma mediana de tempo, do início até a resolução, de 4 semanas (variando de 0,6 - 22 semanas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas gastrointestinais que possam ser indicativos de colite ou perfuração gastrointestinal relacionada ao sistema imunológico. A apresentação clínica pode incluir diarreia, aumento da frequência de evacuações, dor abdominal ou hematoquezia, com ou sem febre. Diarreia ou colite ocorrendo após o início de YERVOY devem ser prontamente avaliadas para excluir infecções ou outras etiologias alternativas. Em estudos clínicos, colite relacionada ao sistema imunológico foi associada a evidencia de inflamação na mucosa, com ou sem ulcerações, e a infiltração linfocítica e neutrofílica.

As recomendações de tratamento de diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v4). Os pacientes com diarreia leve a moderada (Grau 1 ou 2) (aumento no número de

evacuações em até 6 evacuações ao dia) ou suspeita de colite leve a moderada (por exemplo, dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer com YERVOY. Aconselha-se o tratamento sintomático (por exemplo, loperamida, reposição de líquido) e monitoramento cuidadoso. Se sintomas leves a moderados voltarem a ocorrer ou persistirem por 5-7 dias, a dose programada de YERVOY deve ser suspensa e terapia com corticosteroides (por exemplo, prednisona 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia ou equivalente) deve ser iniciada. Se ocorrer resolução aos Graus 0-1 ou retorno ao basal, YERVOY pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com diarreia ou colite grave (Grau 3 ou 4)(vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso em altas doses deve ser iniciada imediatamente (em estudos clínicos, foi usada metilprednisolona 2 mg/kg/dia). Uma vez que a diarreia e os outros sintomas estejam controlados, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Em estudos clínicos, a redução rápida (em períodos < 1 mês) resultou em recorrência da diarreia ou colite em alguns pacientes. Os pacientes devem ser avaliados quanto a evidências de perfuração gastrointestinal ou peritonite.

A adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroide pode ser considerada para o tratamento da diarreia ou colite refratárias a corticosteróides. Em estudos clínicos, uma dose única de infliximabe 5 mg/kg foi adicionada, a não ser que fosse contraindicada. Infliximabe não deve ser usado se houver suspeita de perfuração gastrointestinal ou sepse (vide bula de infliximabe).

Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

YERVOY está associado a hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Insuficiência hepática fatal foi relatada em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico moderada a grave ou fatal (Grau 2-5) variou entre 3 e 9 semanas desde o início do tratamento. Com as orientações do tratamento especificadas por protocolo, o tempo até a resolução variou entre 0,7 e 2 semanas.

As transaminases e a bilirrubina hepáticas devem ser avaliadas antes de cada dose de YERVOY, uma vez que alterações laboratoriais iniciais podem ser indicativas de surgimento de hepatite relacionada ao sistema imunológico (vide seção **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**). Elevações nos testes de função hepática (TFHs) podem se desenvolver na ausência de sintomas clínicos.

Aumentos na aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total devem ser avaliados para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infecções, progressão do tumor ou medicação concomitante, e monitorados até a resolução. Biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Para pacientes com elevação de transaminase Grau 2 ou bilirrubina total, a dose programada de YERVOY deve ser suspensa e os TFHs devem ser monitorados até a resolução. Após a melhora, YERVOY pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**).

Para os pacientes com elevações de transaminase Grau 3 ou 4 ou bilirrubina, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (vide seção **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg diariamente ou equivalente) deve ser iniciada imediatamente. Nesses pacientes, os TFHs devem ser monitorados até a normalização. Uma vez que esses sintomas forem resolvidos e os TFHs mostrarem melhoria sustentada ou retornarem ao basal, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Elevações nos TFHs durante a redução podem ser manejadas com um aumento na dose de corticosteroide e uma redução mais lenta.

Para os pacientes com elevações significativas nos TFHs que são refratárias à terapia com corticosteroide, a adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroide pode ser considerada. Em estudos clínicos, micofenolato mofetil foi usado em pacientes sem resposta à terapia com corticosteroide ou que tiveram elevação no TFH durante a redução do corticosteroide que não foi responsiva a um aumento na dose de corticosteroide (vide bula de micofenolato mofetil).

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Stevens Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica fatal (TEN) foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY foram predominantemente leves ou moderados (Grau 1 ou 2) e responsivos à terapia sintomática. Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, a mediana de tempo até o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2-5) foi de 3 semanas (variando entre 0,9 e 16 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes especificadas por protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana de tempo a partir do início até resolução de 5 semanas (variando entre 0,6-29 semanas).

A erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY devem ser tratados com base na gravidade. Os pacientes com reação adversa leve a moderada (Grau 1 ou 2) podem continuar com a terapia com YERVOY e com tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos). Para erupção cutânea ou prurido leve a moderado que persiste por 1 a 2 semanas e não melhora com corticosteroides tópicos, a terapia com corticosteroide via oral deve ser iniciada (exemplo prednisona 1 mg/kg uma vez ao dia ou equivalente).

Para pacientes com reação adversa cutânea grave (Grau 3), a dose programada de YERVOY deve ser suspensa. Se os sintomas iniciais melhorarem para leve (Grau 1) ou se resolverem, YERVOY pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com erupção cutânea muito grave (Grau 4)

(incluindo SJS e TEN) ou prurido grave (Grau 3) (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) deve ser iniciada imediatamente. Uma vez que a erupção cutânea ou prurido estiver controlado, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

YERVOY deve ser usado com cautela em pacientes que já tiveram anteriormente uma reação adversa grave de pele ou sofreram risco de vida em uma terapia anterior de estímulo imune de câncer.

Reações adversas neurológicas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações adversas neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Guillain-Barré fatal foi relatada em estudos clínicos. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular. Também pode ocorrer neuropatia sensorial.

Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial com duração > 4 dias devem ser avaliadas e causas não inflamatórias, como progressão da doença, infecções, síndromes metabólicas e uso de medicação concomitante devem ser excluídas. Para os pacientes com neuropatia motora moderada (Grau 2) (com ou sem comprometimento sensorial) possivelmente relacionada a YERVOY, a dose programada deve ser suspensa. Se os sintomas neurológicos foram resolvidos a níveis basais, YERVOY pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia sensorial grave (Grau 3 ou 4) com suspeita de relação com YERVOY (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes devem ser tratados de acordo com diretrizes institucionais para tratamento de neuropatia sensorial e corticosteroides intravenosos (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) devem ser iniciados imediatamente.

Sinais progressivos de neuropatia motora devem ser considerados como relacionados ao sistema imunológico e tratados de acordo. YERVOY deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia motora grave (Grau 3 ou 4), independentemente da causalidade (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

YERVOY pode causar inflamação dos órgãos do sistema endócrino, manifestada como hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), e os pacientes podem apresentar sintomas não específicos, que podem ser semelhantes com outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A apresentação clínica mais comum inclui cefaleia e fadiga. Os sintomas também podem incluir defeitos no campo visual, mudanças de comportamento, distúrbios eletrolíticos e hipotensão. Crise adrenal como causa dos sintomas do paciente deve ser excluída. A experiência clínica com endocrinopatia associada a YERVOY é limitada.

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico moderada a muito grave (Grau 2-4) variou entre 7 e quase 20

semanas a partir do início do tratamento. A endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico observada em estudos clínicos foi geralmente controlada com terapia imunossupressora e terapia de reposição hormonal. Se houver algum sinal de crise adrenal como desidratação grave, hipotensão ou choque, é recomendada a administração imediata de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticoide, e o paciente deve ser avaliado quanto à presença de sepse ou infecções. Se houver sinal de insuficiência adrenal, mas o paciente não estiver em crise adrenal, investigações adicionais devem ser consideradas, incluindo avaliação laboratorial e por imagem. A avaliação dos resultados laboratoriais quanto à função endócrina pode ser realizada antes de a terapia com corticosteroide ser iniciada. Se em exames de imagem a hipófise ou os testes laboratoriais de função endócrina estiverem anormais, é recomendado um curso curto de terapia com corticosteroide em altas doses (por exemplo, dexametasona 4 mg a cada 6h ou equivalente) para tratar a inflamação da glândula afetada, e a dose programada de YERVOY deve ser suspensa (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Atualmente não se sabe se o tratamento com corticosteroide reverte a disfunção da glândula. Reposição hormonal apropriada também deve ser iniciada. Pode ser necessária terapia de reposição hormonal a longo prazo.

Uma vez que os sintomas ou anormalidades laboratoriais estejam controlados e a melhora geral do paciente for evidente, o tratamento com YERVOY pode ser reiniciado e a redução de corticosteroides deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

As reações adversas adicionais a seguir, suspeitas de serem relacionadas ao sistema imunológico, foram relatadas em pacientes tratados com monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Além disso, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência múltipla de órgãos e pneumonite foram relatadas em pacientes tratados com YERVOY 3 mg/kg + vacina peptídica gp100 no estudo MDX010-20. Casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados no período pós-comercialização (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Se forem graves (Grau 3 ou 4), essas reações podem exigir terapia imediata com corticosteroide em altas doses e descontinuação de YERVOY (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Para a uveíte, irite ou episclerite relacionadas a YERVOY, colírio de corticosteroide deve ser considerado conforme indicado clinicamente.

Populações especiais

Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário no SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no estudo clínico principal (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Reação infusional

Houve relatos isolados de reações infusoriais graves nos estudos clínicos. No caso de uma reação infusional grave, a infusão de YERVOY deve ser descontinuada e a terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes

com reação infusional leve ou moderada podem receber YERVOY com monitoramento cuidadoso. Pré-medicação com antipirético e anti-histamínico pode ser considerada.

Pacientes com doença autoimune

Os pacientes com histórico de doença autoimune (exceto vitílico e deficiências endócrinas adequadamente controladas, tais como hipotireoidismo), incluindo aqueles que necessitam de terapia imunossupressora sistêmica para doença autoimune pré-existente ou para manutenção de transplante de órgãos, não foram avaliados em estudos clínicos. O ipilimumabe é um potencializador de célula T que permite a ocorrência de resposta imunológica (vide seção **3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS - Mecanismo de ação**) e pode interferir com a terapia imunossupressora, resultando em uma exacerbação da doença subjacente ou risco elevado de rejeição ao transplante. YERVOY deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa, nos quais ativação imunológica adicional pode ser um potencial risco à vida, YERVOY deve ser usado com cautela em outros pacientes com histórico de doença autoimune, após consideração cuidadosa a respeito dos potenciais riscos e benefícios de maneira individual.

Administração concomitante com vemurafenibe

Em um estudo de fase 1, elevações em teste de função do fígado grau 3 assintomáticas (ALT/AST com ou sem bilirrubina total) foram relatadas em 6 dos 10 pacientes tratados com a combinação de YERVOY (3 mg/kg) e vemurafenibe (960 mg ou 720 mg duas vezes ao dia), administrados simultaneamente. Com base nesses dados, a administração concomitante de YERVOY e vemurafenibe não é recomendada fora de um estudo clínico. Estes resultados não afetam o uso atualmente aprovado de YERVOY em monoterapia (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre a carcinogenicidade ou mutagenicidade de ipilimumabe em animais ou humanos. Estudos de fertilidade não foram realizados para o ipilimumabe. Assim, o efeito de YERVOY na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de ipilimumabe em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal mostraram toxicidade reprodutiva (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – Dados pré-clínicos**). O IgG1 humano cruza a barreira placentária. O risco potencial do tratamento no desenvolvimento do feto é desconhecido. YERVOY não é recomendado durante a gestação ou em mulheres com potencial para engravidar que não usam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o risco potencial.

Categoria de risco na gravidez: C

Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

O ipilimumabe mostrou estar presente em níveis muito baixos no leite de macacos cinomólogos fêmeas tratados durante a gestação. Não se sabe se o ipilimumabe é excretado no leite humano. A secreção de IgGs no leite humano é geralmente limitada e IgGs têm baixa biodisponibilidade oral. A exposição sistêmica significativa do lactente não é esperada e nenhum efeito sobre recém-nascidos/lactentes é previsto. Entretanto, devido ao potencial para reações adversas em recém-nascidos/lactentes, deve-se decidir sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com YERVOY, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que YERVOY não os afeta de forma adversa.

Pacientes em dieta controlada de sódio

Cada ml de YERVOY contém 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sódio. Esta informação deve ser considerada quando YERVOY for usado no tratamento de pacientes com dieta controlada em sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal humano que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos. Em um estudo de interações medicamentosas, ipilimumabe não teve um efeito significativo sobre a farmacocinética de substratos do CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 e CYP3A4, quando co-administrado com substratos destas isoenzimas CYP (dacarbazina ou paclitaxel / carboplatina).

Outras formas de interação:

- Corticosteroides**

O uso basal de corticosteroides sistêmicos, antes do início de YERVOY, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de YERVOY. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados após o inicio do uso de YERVOY para tratar as reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. O uso de corticosteroides sistêmicos após o início do tratamento com YERVOY não parece comprometer a eficácia de YERVOY.

- Anticoagulantes

Sabe-se que o uso de anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Uma vez que a hemorragia gastrointestinal é uma reação adversa ao YERVOY (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes que necessitarem de terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorados cuidadosamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração entre 2°C a 8°C. Não congelar. Proteger os frascos da luz.

Solução para infusão: do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A estabilidade química e física em uso do concentrado não diluído ou diluído (entre 1 e 4 mg/ml) foi demonstrada em 24 horas entre 2 a 8°C. Se não for usada imediatamente, a solução para infusão (não diluída ou diluída) pode ser armazenada por até 24 horas em um refrigerador (2°C a 8°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Características físicas e organolépticas

YERVOY é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro. Poucas partículas podem estar presentes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser realizado sob supervisão de médicos experientes no tratamento de câncer.

Posologia

- Adultos

O regime de indução recomendado de YERVOY é 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Os pacientes devem receber todo o regime de indução (4 doses) conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento das lesões existentes. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY deve ser realizada somente após à conclusão da terapia de indução.

No estudo MDX010-20, tratamento adicional com YERVOY (terapia de reindução com 4 doses) foi oferecido àqueles pacientes que desenvolveram progressão da doença (PD) após resposta completa ou parcial (CR ou PR) anterior ou após doença estável (SD) com duração superior a 3 meses a partir da primeira avaliação tumoral. O regime de reindução recomendado foi de 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses, conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento de lesões existentes. Devido ao número limitado de pacientes que receberam terapia de re-indução, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada em relação à eficácia da re-indução de YERVOY (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Testes de função hepática (TFHs) e função da tireoide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY. Além disso, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, incluindo diarreia e colite, devem ser avaliados durante o tratamento com YERVOY (vide Tabelas 2A, 2B e seção **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

- Descontinuação permanente do tratamento ou suspensão das doses

O tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico pode exigir a suspensão de uma dose ou descontinuação permanente da terapia com YERVOY e instituição de corticosteroide sistêmico em altas doses. Em alguns casos, a adição de outra terapia imunossupressora pode ser considerada (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Redução da dose não é recomendada.

Orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses programadas são descritas nas Tabelas 2A e 2B. Orientações detalhadas sobre o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 2A: Quando descontinuar permanentemente YERVOY
Descontinue permanentemente YERVOY nos pacientes com as reações adversas descritas a seguir.
O tratamento dessas reações adversas também pode exigir terapia sistêmica de corticosteroides em altas doses se houver comprovação/ demonstração ou suspeita de que estão relacionadas ao sistema imunológico (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para orientações de tratamento detalhadas).

<u>Reações adversas graves ou de ameaça à vida.</u>	Grau NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa no número de evacuações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> • diarreia ou colite de Grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> • Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4
Cutâneas: Erupção cutânea de ameaça à vida (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido disseminado grave interferindo nas atividades diárias ou exigindo intervenção médica	<ul style="list-style-type: none"> • Erupção cutânea Grau 4 ou prurido Grau 3
Neurológicas: Novo início ou piora da neuropatia motora ou sensorial grave	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia motora ou sensorial Grau 3 ou 4
Outros sistemas orgânicos^b: (exemplo. nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)	<ul style="list-style-type: none"> • Reações relacionadas ao sistema imunológico \geq Grau 3^c • Distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico \geq Grau 2 NÃO respondendo à terapia imunossupressora tópica

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

^b Qualquer outra reação adversa em sistemas orgânicos demonstrada ou suspeita de estar relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de descontinuar YERVOY deve ser baseada na gravidade.

^c Os pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3 ou 4) controlada com terapia de reposição hormonal podem continuar com a terapia.

Tabela 2B: Quando suspender a dose de YERVOY	
Suspenda a dose de YERVOY^a em pacientes com as reações adversas descritas a seguir relacionadas ao sistema imunológico. Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para obter diretrizes de tratamento detalhadas.	
Reações adversas leves a moderadas	Ação

Gastrointestinais: Diarreia ou colite moderadas que não sejam controladas com tratamento clínico ou que persista (5-7 dias) ou ocorra novamente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda a dose até que a reação adversa se resolva para Grau 1 ou Grau 0 (ou volte ao valor basal) e o manejo com corticosteroides esteja completo. 2. Se ocorrer resolução, retome a terapia^d. 3. Se a resolução não ocorrer, continue a suspender as doses até a resolução e, então, retome o tratamento^d. 4. Descontinue YERVOY se a resolução para Grau 1 ou Grau 0 ou o retorno ao valor basal não ocorrer.
Hepáticas: Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 2 ^b	
Cutâneas: Erupção cutânea moderada a grave (Grau 3) ^b ou prurido disseminado/intenso independente de etiologia	
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, como hipofisite e tireoidite não adequadamente controladas com terapia de reposição hormonal ou terapia imunossupressora de alta dose	
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial moderadas (Grau 2) ^b (com duração superior a 4 dias)	

^a Não é recomendada qualquer redução na dose de YERVOY.

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

^c Qualquer outra reação adversa em sistema orgânico que for considerada relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de suspender uma dose deve ser baseada na gravidade.

^d Até a administração de todas as 4 doses ou 16 semanas a partir da primeira dose, o que ocorrer antes.

- População pediátrica

A segurança e eficácia do YERVOY em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. YERVOY não deve ser usado em crianças com menos de 18 anos de idade.

- Populações especiais

Pacientes idosos

Nenhuma diferença geral na segurança e eficácia foi relatada entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e jovens (< 65 anos). Nenhum ajuste de dose específico é necessário nessa população.

Comprometimento renal

A segurança e a eficácia de YERVOY não foram estudadas nos pacientes com comprometimento renal. Na análise dos dados de farmacocinética populacional de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento renal leve e moderado pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é

necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (vide seção 3).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia de YERVOY não foram estudadas nos pacientes com comprometimento hepático. Na análise farmacocinética populacional dos dados de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento hepático leve pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento hepático moderado (vide seção 3). **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas).** YERVOY deve ser administrado com cautela em pacientes com níveis de transaminase \geq 5 vezes LSN ou níveis de bilirrubina maiores que 3 vezes LSN dos níveis basais (vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Modo de usar:

O período de infusão recomendado é de 90 minutos.

YERVOY pode ser usado para a administração intravenosa sem diluição ou pode ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) em concentrações entre 1 e 4 mg/mL.

YERVOY não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou por bolus.

Precauções especiais para descarte e outro tipo de manuseio

A preparação deve ser realizada por pessoas treinadas de acordo com as regras das boas práticas, especialmente em relação a assepsia.

- Cálculo da dose:

A dose prescrita para o paciente é dada em mg/kg. Com base na dose prescrita, calcule a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais de um frasco de YERVOY concentrado para gerar a dose total para o paciente.

- Cada frasco de 10 mL de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumabe; cada frasco de 40 mL fornece 200 mg de ipilimumabe.
- A dose de ipilimumabe total em mg = o peso do paciente em kg x a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de YERVOY concentrado para preparar a dose (mL) = dose total em mg, dividido por 5 (a concentração de YERVOY concentrado é 5 mg/mL).

- Preparando a infusão:

Tome cuidado para garantir o manuseio asséptico quando preparar a infusão. A infusão deve ser preparada em capela de fluxo laminar ou capela segura usando precauções padrões para o manuseio seguro de agentes

intravenosos.

YERVOY pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada; ou
- Após diluição em até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de diluentes para 1 parte de concentrado). A concentração final deve variar de 1 a 4 mg/mL. Para diluir o YERVOY concentrado, você pode usar:
 - Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
 - Solução injetável de glicose de 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1:

- Deixe que o número apropriado de frascos de YERVOY permaneça em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos.
- Iinspecione visualmente YERVOY concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. YERVOY concentrado é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro que pode conter uma pequena quantidade de materiais particulados claros. O frasco deve ser descartado se a solução estiver turva, com descoloração pronunciada (a solução deve ser amarelo claro) ou tiver material particulado estranho, além do material particulado claro.
- Retire o volume necessário de YERVOY concentrado (5mg/mL) usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2:

- Transfira o concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou bolsa IV (PVC ou não PVC).
- Se aplicável, dilua com o volume exigido de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose de 50 mg/mL (5%). Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual.

Administração:

A infusão de YERVOY não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus.

Administre a infusão de YERVOY por via intravenosa durante um período de 90 minutos.

A infusão de YERVOY não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

Utilize um equipo de infusão e um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 μm a 1,2 μm).

A infusão de YERVOY é compatível com:

- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e náilon (0,2 µm)

Lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) no final da infusão.

Qualquer resíduo de medicamento não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

Para segurança e eficácia desta apresentação, YERVOY não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

YERVOY foi administrado a aproximadamente 10.000 pacientes em um programa clínico avaliando seu uso em várias doses e tipos de tumor. Salvo se especificado de outra forma, os dados abaixo refletem a exposição a YERVOY a 3 mg/kg em estudos clínicos de melanoma. No estudo de Fase 3 MDX010-20, (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), os pacientes receberam uma mediana de 4 doses (variando de 1 - 4).

YERVOY está mais comumente associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo as reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de YERVOY (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico).

Em pacientes que receberam monoterapia de 3 mg/kg de YERVOY no estudo MDX010-20, as reações adversas relatadas em maior frequência ($\geq 10\%$) foram diarreia, erupção cutânea, prurido, fadiga, náusea, vômito, redução de apetite e dor abdominal. A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou Grau 2).

Em 10% dos pacientes a terapia com YERVOY foi descontinuada devido a reações adversas.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em pacientes com melanoma avançado que foram tratados com YERVOY 3 mg/kg em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 3.

Essas reações são apresentadas por sistema orgânico e por frequência. A frequência é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas de forma decrescente de gravidade. As taxas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico em pacientes HLA-A2*0201 positivos que receberam YERVOY no estudo MDX010-20 foram semelhantes às observadas no

programa clínico geral.

O perfil de segurança de YERVOY 3 mg / kg em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados em todos os estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 75; tratado) e em pacientes sem terapia prévia em um estudo observacional retrospectivo (N = 120) foi semelhante ao daqueles pacientes com melanoma avançado previamente tratado.

Tabela 3: Reações adversas em pacientes com melanoma avançado tratados com YERVOY 3 mg/kg

Infecções e infestações

Incomum sepse^a, choque séptico^a, infecção no trato urinário, infecção no trato respiratório

Neoplasias benignas, malignas e não-especificadas (incluindo cistos e pólipos)

Comum dor tumoral

Incomum síndrome paraneoplásica

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comum anemia, linfopenia

Incomum anemia hemolítica^b, trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum hipersensibilidade, reações relacionadas à infusão

Muito rara reação anafilática (choque)

Distúrbios endócrinos

Comum hipopituitarismo (incluindo hipofisite)^b, hipotireoidismo^b

Incomum insuficiência adrenal^b, hipertireoidismo^b, hipogonadismo

Distúrbios do metabolismo e de nutrição

Muito comum apetite reduzido

Comum desidratação, hipocalêmia

Incomum hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral

Transtornos psiquiátricos

Comum estado confusional

Incomum alterações no estado mental, depressão, redução de libido

Distúrbios do sistema nervoso

Comum neuropatia sensorial periférica, tontura, cefaleia, letargia

Incomum síndrome de Guillain-Barré^{a,b}, meningite (asséptica), síncope, neuropatia craniana, edema cerebral, neuropatia periférica, ataxia, tremor, mioclonia, disartria

Distúrbios oculares

Comum visão turva, dor no olho

Incomum	uveíte ^b , hemorragia vítreia, irite ^b , acuidade visual reduzida, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Muito raro	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c
Distúrbios cardíacos	
Incomum	arritmia, fibrilação atrial
Distúrbios vasculares	
Comum	hipotensão, rubor, fogacho
Incomum	vasculite, angiopatia ^a , isquemia periférica, hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	dispneia, tosse
Incomum	insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda ^a , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite, rinite alérgica
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	diarreia ^b , vômito, náusea
Comum	hemorragia gastrointestinal, colite ^{a,b} , constipação, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal
Incomum	perfuração gastrointestinal ^{a,b} , perfuração no intestino grosso ^{a,b} , perfuração intestinal ^{a,b} , peritonite (infeccioso) ^a , gastroenterite, diverticulite, pancreatite (autoimune), enterocolite, úlcera gástrica, úlcera no intestino grosso, esofagite, íleo, inflamação da mucosa
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	função hepática anormal
Incomum	insuficiência hepática ^{a,b} , hepatite, hepatomegalia, icterícia
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido ^b
Comum	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, alopecia, sudorese noturna, pele seca
Incomum	necrólise epidérmica tóxica (incluindo síndrome de Stevens Johnson) ^{a,b,d} , vasculite leucocitoclástica, esfoliação cutânea, eczema, alterações da cor do cabelo
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	artralgia, mialgia, dor musculoesquelética, espasmos musculares
Incomum	polimialgia reumática, artrite
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	insuficiência renal ^a , glomerulonefrite ^b , acidose tubular renal
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	
Incomum	amenorreia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	

Muito comum	fadiga, reação no local da injeção, pirexia
Comum	calafrios, astenia, edema, dor, doenças semelhantes à gripe (sintomas)
Incomum	insuficiência múltipla de órgãos ^{a,b}
Rara	síndrome da resposta inflamatória sistêmica ^a
Investigações	
Comum	ALT elevada ^b , AST elevado ^b , bilirrubina sanguínea elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada, redução de peso
Incomum	gama-glutamil transferase elevada, creatinina sanguínea elevada, hormônio estimulante da tireoide sanguíneo elevado, cortisol sanguíneo reduzido, corticotrofina sanguínea reduzida, lipase elevada ^b , amilase sanguínea elevada ^b , testosterona sanguínea reduzida
Rara	prolactina anormal no sangue

^a Incluindo desfecho fatal

^b Informações adicionais sobre essas reações adversas potencialmente inflamatórias são fornecidas em “Descrição das reações adversas selecionadas” e na seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. Os dados apresentados nessas seções refletem principalmente a experiência do estudo Fase 3, MDX010-20.

^c Reportada no período pós-comercialização.

^d Paciente desenvolveu Síndrome de Stevens-Johnson que evoluiu para necrólise epidérmica tóxica.

Reações adversas adicionais não relacionadas na Tabela 3 foram relatadas em pacientes que receberam outras doses (< ou > 3 mg/kg) de YERVOY em estudos clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram em uma frequência < 1%: meningismo, miocardite, derrame no pericárdio (pericardite), cardiomiopatia, hepatite autoimune, eritema multiforme, nefrite autoimune, tireoidismo autoimune, hiperpituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária, hipoparatireoidismo, tireoidite, episclerite, blefarite, edema no olho, esclerite, arterite temporal, fenômeno de Raynaud, proctite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, psoríase, hematúria, proteinúria, hormônio estimulante da tireoide reduzido no sangue, gonadotrofina sanguínea reduzida, tiroxina reduzida, leucopenia, policitemia, sintomas semelhantes a miastenia grave, síndrome de liberação de citocinas, sarcoidose, hipoacusia neurosensorial, neuropatia central autoimune (encefalite), miosite, polimiosite e miosite ocular.

Descrição de reações adversas selecionadas

Exceto onde houver observações, os dados das reações adversas selecionadas a seguir são baseados nos pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg (n=131) ou YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100 (n=380) em um estudo de Fase 3 de melanoma avançado (inoperável ou metastático) (MDX010-20, vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas na seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

- Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações gastrointestinais graves relacionadas ao sistema imunológico. Fatalidades decorrentes de perfuração gastrointestinal foram relatadas em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100.

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, diarreia e colite de qualquer gravidade foram relatadas em 27% e 8%, respectivamente. A frequência de diarreia grave (Grau 3 ou 4) e colite grave (Grau 3 ou 4) foi de 5% cada. A mediana de tempo para o início de reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico graves ou fatais (Grau 3 a 5) foi de 8 semanas (faixa de 5-13 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes de tratamento especificadas por protocolo, a resolução (definida como melhoria para leve [Grau 1] ou inferior ou à gravidade basal) ocorreu na maioria dos casos (90%), com uma mediana de tempo do início até a resolução de 4 semanas (faixa de 0,6-22 semanas). Em estudos clínicos, colite relacionada ao sistema imunológico foi associada a evidência de inflamação na mucosa, com ou sem ulcerações e infiltração linfocítica e neutrofílica.

- Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

YERVOY está associado a hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Insuficiência hepática fatal foi relatada em < 1% dos pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg.

Aumentos na AST e ALT de qualquer gravidade foram relatados em 1% e 2% dos pacientes, respectivamente. Não houve relatos de elevação grave (Grau 3 ou 4) de AST ou ALT. O tempo até o início de hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico moderada a grave ou fatal (Grau 2 a 5) variou entre 3 a 9 semanas desde o início do tratamento. Com as orientações do tratamento específicas por protocolo, o tempo até a resolução variou entre 0,7 e 2 semanas. Em estudos clínicos, as biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Em pacientes que receberam YERVOY em uma dosagem maior do que a recomendada em combinação com a dacarbazina, hepatotoxicidade imuno-relacionadas ocorreram com maior frequência do que em pacientes que receberam YERVOY 3 mg / kg em monoterapia.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser relacionadas ao sistema imunológico. Necrólise epidérmica tóxica fatal foi relatada em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY em combinação com gp100 (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, erupção cutânea e prurido de qualquer gravidade foram relatados em 26% dos pacientes. A erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY foram predominantemente leves (Grau 1) ou moderados (Grau 2) e responsivos à terapia sintomática. A mediana de tempo para o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2 a 5) foi de 3 semanas desde o início do tratamento

(faixa de 0,9 a 16 semanas). Com as diretrizes especificadas por protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana de tempo a partir do início até resolução de 5 semanas (faixa de 0,6 a 29 semanas).

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido raramente relatados com YERVOY no uso pós-comercialização.

- Reações neurológicas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Meningite severa (Grau 3) e síndrome de Guillain-Barré fatal foram relatadas em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados em < 1% dos pacientes que receberam doses maiores de YERVOY em estudos clínicos.

- Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, hipopituitarismo de qualquer gravidade foi relatado em 4% dos pacientes. Insuficiência adrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo de qualquer gravidade foram relatados em 2% dos pacientes. A frequência de hipopituitarismo grave (Grau 3 ou 4) foi 3%. Não houve relatos de insuficiência adrenal, hipertireoidismo ou hipotireoidismo grave ou muito grave (Grau 3 ou 4). O tempo até o início de endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico moderada a muito grave (Grau 2 a 4) variou entre 7 e quase 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico observada em estudos clínicos foi geralmente controlada com terapia de reposição hormonal.

- Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

As reações adversas adicionais a seguir suspeitas de serem relacionadas ao sistema imunológico foram relatadas em < 2% dos pacientes tratados com monoterapia de YERVOY 3 mg/kg: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Além disso, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, falência múltipla de órgãos e pneumonite foram relatadas em pacientes tratados com YERVOY 3 mg/kg em combinação com vacina peptídica gp100.

Atenção: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de YERVOY não foi determinada. Em estudos clínicos, os pacientes receberam até 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

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

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

11. REFERÊNCIAS

1. Hodi, F. Stephen; O'Day, Steven J.; McDermott, David F.; Weber, Robert W.; et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Aug; vol. 363: nº 8.

Reg. MS – 1.0180.0402

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, Indiana – EUA

Ou

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/12/2017.



RECICLÁVEL

Rev1217