

# YERVOY<sup>®</sup> (ipilimumab)

## Información de Seguridad para el Profesional Sanitario

YERVOY<sup>®</sup> (ipilimumab) es un medicamento biológico.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Enero 2018.

Disponible en la web de la AEMPS [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)



Bristol-Myers Squibb

# Introducción

---

- Este material se facilita a los profesionales sanitarios que participan en el tratamiento de pacientes con ipilimumab.
- El objetivo de estos materiales consiste en proporcionar información al profesional sanitario para asegurar el uso seguro y eficaz de ipilimumab. Para ello se informa sobre el manejo adecuado de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (RAIs), la importancia de las pruebas de función hepática y función tiroidea antes del tratamiento y el seguimiento de pacientes meses después del tratamiento para minimizar los riesgos asociados al uso de este medicamento.
- Se debe leer antes de prescribir y administrar ipilimumab.
- Están incluidos los materiales *Información de seguridad para el paciente* y *Tarjeta de información para el paciente*. Es importante que revise el material de información de seguridad para el paciente con los pacientes antes de cada ciclo de tratamiento para reforzar la comprensión de las reacciones adversas y la necesidad de contactar con un médico si desarrollan reacciones adversas.

# Resumen de información importante

---

- Ipilimumab aumenta el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (RAIs) graves, que pueden incluir colitis, hepatitis, inflamación cutánea, reacciones adversas neurológicas, endocrinopatías, inflamación de los ojos y otras RAIs. Estas RAIs pueden ocurrir varios meses después de la última dosis de ipilimumab.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las RAIs son fundamentales para reducir al mínimo las complicaciones potencialmente mortales.
- Las sospechas de reacciones adversas se deben evaluar rápidamente, para descartar infecciones u otras etiologías alternativas.
- De acuerdo con la intensidad de los síntomas, ipilimumab se debe suspender transitoria o definitivamente y puede ser necesario tratamiento sistémico con dosis elevadas de corticosteroides.
- Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de estas RAIs y la importancia de notificarlas inmediatamente al médico responsable. Por esta razón, hay un material de información de seguridad para el paciente y una tarjeta de información para el paciente.
- Se debe indicar a los pacientes que lleven la tarjeta de información para el paciente en todo momento y se la muestren al profesional sanitario en todas las visitas médicas.
- Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente puede notificarlas al Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb en el número de teléfono 900 150 160 o a través de la siguiente dirección de correo electrónico: [informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com).

# Guía para prescribir ipilimumab

---

Ipilimumab es un medicamento diseñado para ayudar al sistema inmunitario a luchar contra los tumores potenciando la actividad de los linfocitos T. Se trata de un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1 que actúa bloqueando el CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico), una molécula de los linfocitos T que actúa como freno natural de la respuesta inmunitaria.<sup>1</sup>

Antes de prescribir ipilimumab y antes de cada perfusión, se debe comprobar:

- pruebas de función hepática (PFH)
- pruebas de función tiroidea
- cualquier signo o síntoma de RAIs, incluyendo diarrea y colitis
- si la paciente está embarazada, tiene previsto quedarse embarazada o está en periodo de lactancia

## Precaución

Se debe evitar administrar ipilimumab en pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa grave, debido a que una mayor activación inmunitaria es potencialmente mortal.

## Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

---

Se pueden producir reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (RAIs) al administrar ipilimumab, que pueden incluir:

- **Colitis**, que puede progresar a hemorragia o perforación intestinal.
- **Hepatitis**, que puede dar lugar a insuficiencia hepática.
- **Inflamación de la piel**, que puede progresar a reacción cutánea grave (ej. necrólisis epidérmica tóxica [NET], síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]).
- Reacciones adversas **neurológicas** que pueden dar lugar a neuropatía motora o sensitiva.
- **Endocrinopatías** que afectan a las glándulas pituitaria, suprarrenal o tiroidea y que pueden afectar a su función.
- **Inflamación de los ojos**

En ensayos clínicos hubo notificaciones aisladas de **reacciones graves a la perfusión**.

**RAIs adicionales:** uveítis, eosinofilia, elevación de la lipasa y glomerulonefritis. Además, se han notificado iritis, anemia hemolítica, elevaciones de la amilasa, fallo multiorgánico y neumonitis en condiciones particulares. Se han notificado casos post-comercialización del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

# Diagnóstico precoz y tratamiento adecuado

- Ipilimumab puede causar reacciones adversas que afectan a diferentes sistemas y que podrían ser potencialmente mortales. Por ello el reconocimiento precoz de las reacciones adversas y el tratamiento adecuado son fundamentales para reducir al mínimo las complicaciones potencialmente mortales.
- Puede ser necesario un tratamiento sistémico con dosis elevadas de corticosteroides con o sin tratamiento inmunodepresor adicional para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves.<sup>1</sup>
- Por favor, consulte en la Ficha Técnica las directrices sobre el tratamiento.
- La aparición de las RAIs puede producirse hasta varios meses después de la última dosis de ipilimumab<sup>1</sup>. Por ello es fundamental realizar un seguimiento de los pacientes meses después del tratamiento.
- Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>. Adicionalmente puede notificarlas al Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb en el número de teléfono **900 150 160** o a través de la siguiente dirección de correo electrónico: [informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com).

## Modificaciones del tratamiento

REACCIÓN RELACIONADA CON EL SISTEMA INMUNITARIO	INTENSIDAD	MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO
Gastrointestinal (diarrea, colitis)	Grado 1 o 2	El paciente puede continuar con ipilimumab. Se aconseja tratamiento sintomático y vigilancia estrecha. Si los síntomas reaparecen o persisten durante 5-7 días, suspender temporalmente ipilimumab e iniciar corticosteroides (ej. metilprednisolona) a dosis de 1 mg/kg por vía oral una vez al día. Si se produce resolución a Grado 0-1 o vuelta a la situación basal, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab.
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente ipilimumab y comenzar tratamiento con corticosteroides IV (ej. metilprednisolona 2 mg/kg/día). Si los síntomas se controlan, comenzar la reducción progresiva de los corticosteroides de acuerdo con el juicio clínico. La reducción progresiva se debe realizar a lo largo de un periodo de al menos 1 mes para evitar la recurrencia de la reacción.

REACCIÓN RELACIONADA CON EL SISTEMA INMUNITARIO	INTENSIDAD	MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO
Hepatotoxicidad	Elevación de transaminasas o bilirrubina total de Grado 2	Suspender temporalmente ipilimumab y vigilar las PFH hasta su resolución. Tras la mejora, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab.
	Elevación de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 o 4	Suspender definitivamente ipilimumab y comenzar tratamiento con corticosteroides IV (ej. metilprednisolona 2 mg/kg/día o equivalente). Si los síntomas se controlan, comenzar la reducción progresiva de los corticosteroides de acuerdo con el juicio clínico. La reducción progresiva se debe realizar a lo largo de un periodo de al menos 1 mes para evitar la recurrencia de la reacción.
Cutánea (erupción, prurito, DRESS, NET)	Erupción cutánea de Grado 1 o 2 o prurito de Grado 1	El paciente puede continuar con ipilimumab. Se aconseja el tratamiento sintomático (ej. antihistamínicos). Si los síntomas persisten durante 1-2 semanas y no mejoran con corticosteroides tópicos, iniciar corticosteroides orales (ej. prednisona 1 mg/kg/día o equivalente).
	Erupción cutánea de Grado 3 o prurito de Grado 2	Suspender temporalmente ipilimumab. Si los síntomas vuelven a Grado 1 o se resuelven, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab.
	Erupción cutánea de Grado 4 o prurito de Grado 3	Suspender definitivamente ipilimumab y comenzar tratamiento con corticosteroides sistémicos IV a dosis elevadas (ej. metilprednisolona 2 mg/kg/día o equivalente). Si los síntomas se controlan, comenzar la reducción progresiva de los corticosteroides de acuerdo con el juicio clínico. La reducción progresiva se debe realizar a lo largo de un periodo de al menos 1 mes para evitar la recurrencia de la reacción.
Neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, síntomas parecidos a miastenia grave, debilidad muscular, neuropatía sensitiva)	Neuropatía Grado 2	Suspender temporalmente ipilimumab si es probable que esté relacionada con ipilimumab. Si los síntomas se resuelven a la situación basal, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab.
	Neuropatía Grado 3 o 4 (sensitiva)	Suspender definitivamente ipilimumab si se sospecha que está relacionada con ipilimumab. Tratar de acuerdo con las directrices de neuropatía sensitiva y comenzar corticosteroides IV (ej. metilprednisolona 2 mg/kg/día).
	Neuropatía Grado 3 o 4 (motora)	Suspender definitivamente ipilimumab, independientemente de la causalidad.
Endocrinopatías (hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo)	Signos de crisis suprarrenal	Administrar corticosteroides IV con actividad mineralocorticoide y evaluar al paciente en cuanto a la presencia de sepsis o infecciones.
	Signos de insuficiencia suprarrenal (sin crisis)	Considerar otras investigaciones (incluida la evaluación de laboratorio y pruebas de imagen). Considerar la evaluación de la función endocrina antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.
	Pruebas de imagen hipofisarias o pruebas de laboratorio de función endocrina anormales	Suspender temporalmente ipilimumab y comenzar un ciclo corto de tratamiento con corticosteroides (ej. dexametasona 4 mg cada 6 horas o equivalente). Se debe iniciar tratamiento hormonal sustitutivo adecuado. Si se controlan los síntomas, comenzar la reducción progresiva de los corticosteroides de acuerdo con el juicio clínico. La reducción progresiva se debe realizar a lo largo de un periodo de al menos 1 mes para evitar la recurrencia de la reacción.
Otras RAI (uveítis, eosinofilia, elevación de la lipasa, glomerulonefritis, iritis, anemia hemolítica, elevaciones de la amilasa, fallo multiorgánico, neumonitis)	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente ipilimumab y comenzar tratamiento sistémico con corticosteroides IV a dosis elevadas (ej. metilprednisolona 2 mg/kg/día).
	Uveítis, iritis, epiescleritis relacionada con ipilimumab	Valorar colirios de corticosteroides según esté médicamente indicado.

Grados de acuerdo con NCI-CTCAE v4.

# Cuando suspender una dosis de ipilimumab

---

Suspender temporalmente la dosis de ipilimumab en pacientes con las siguientes RAIs:

- Diarrea o colitis moderada que no se controla con tratamiento médico o que persiste (5-7 días) o recurre
- Elevaciones de AST, ALT o bilirrubina total de Grado 2
- Erupción cutánea de moderada a grave (Grado 3) o prurito generalizado/intenso
- Reacciones adversas endocrinológicas graves, no controladas adecuadamente con tratamiento hormonal sustitutivo o tratamiento inmunosupresor
- Neuropatía motora inexplicable de Grado 2, debilidad muscular o neuropatía sensitiva (con una duración de más de 4 días)
- Reacciones adversas moderadas distintas de las reacciones moderadas a la perfusión

# Cuando suspender definitivamente ipilimumab

---

Suspender definitivamente ipilimumab en pacientes con las siguientes RAIs:

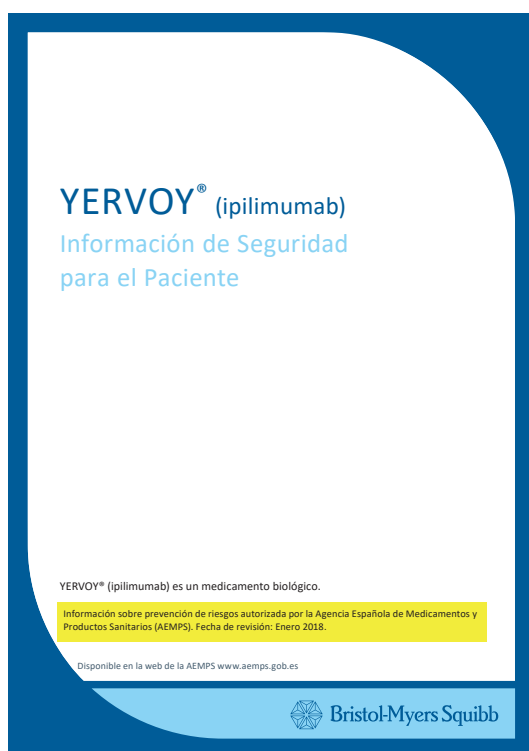
- Diarrea o colitis de Grado 3 o 4
- Elevación de AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4
- Erupción cutánea de Grado 4 (incluido síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica) o prurito de Grado 3
- Neuropatía motora o sensitiva de Grado 3 o 4
- Reacciones relacionadas con el sistema inmune de Grado  $\geq 3$  (excepto para endocrinopatías de Grado 3-4 controladas con tratamiento hormonal sustitutivo)
- Grado  $\geq 2$  en los trastornos oculares relacionados con el sistema inmune que NO responden al tratamiento inmunosupresor tópico
- Reacciones graves a la perfusión

El manejo de estas reacciones adversas puede precisar también tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis elevadas si se demuestra o se sospecha que están relacionadas con el sistema inmunitario (ver Ficha Técnica).

# Información de seguridad para el paciente y Tarjeta de información para el paciente

Es importante que entregue el material de información de seguridad para el paciente a cualquier paciente que reciba tratamiento con ipilimumab por primera vez o que pida un nuevo ejemplar. Puede utilizar el material para comentar el tratamiento con ipilimumab.

El material de información de seguridad para el paciente ayudará a los pacientes a entender su tratamiento y saber cómo actuar si experimentan reacciones adversas (ej. RAIs). Además, **incluye una tarjeta de información para el paciente, con detalles de contacto, para que los pacientes la lleven en todo momento.**



# Lista de comprobación para la visita del paciente (primera o siguientes)

## PRIMERA VISITA

- **Distribuir** el material de información de seguridad para el paciente y comentar el tratamiento con el paciente. Rellenar la tarjeta de información para el paciente e informar al paciente para que la lleve en todo momento.
- **Informar al paciente para que no trate sus propios síntomas y solicite asistencia médica inmediata si se produjera o empeorara cualquier reacción adversa.**
- **Informar al paciente que puede experimentar crecimiento de los tumores existentes o desarrollar nuevos tumores.**
- **Comprobar** los análisis de laboratorio adecuados.
- **Comprobar** si hay signos y síntomas de RAIs.

## CUALQUIER VISITA SIGUIENTE

- **Comprobar** los análisis de laboratorio adecuados.
- **Comprobar** si hay signos y síntomas de RAIs.
- **Recordar al paciente que no trate sus propios síntomas.**
- **Recordar al paciente que se ponga inmediatamente en contacto con usted si experimenta incluso una reacción adversa leve, porque algunas pueden empeorar rápidamente si no se tratan.**
- **Recordar** al paciente que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para reducir al mínimo las complicaciones potencialmente mortales.

Puede consultar la versión digital de este material en la página web:  
<http://pwa.ltd/ipilimumab-hcp-es>



Si desea obtener más información, consulte la Ficha Técnica de este medicamento en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:  
<http://www.aemps.gob.es/cima> o póngase en contacto con el servicio de información médica de BMS España a través del teléfono 900 150 160.