

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.

Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.

Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene 0,1 mmol de sodio, lo que corresponde a 2,30 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener algunas (pocas) partículas y tiene un pH de 7,0 y una osmolalidad de 260-300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

YERVOY en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos y adolescentes de 12 años y mayores (ver sección 4.4).

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

En relación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

YERVOY en monoterapia

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores

El régimen de inducción recomendado de YERVOY es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Los pacientes deben recibir el régimen de inducción entero (4 dosis) según lo toleren, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de lesiones existentes. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se deben realizar sólo una vez terminado el tratamiento de inducción.

YERVOY en combinación con nivolumab

La dosis recomendada es 3 mg/kg de ipilimumab en combinación con 1 mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas para las primeras 4 dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administran nivolumab en monoterapia por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o a 480 mg cada 4 semanas, como se presenta en la Tabla 1. Para la fase de monoterapia, se debe administrar la primera dosis de nivolumab:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si usa 240 mg cada 2 semanas o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si usa 480 mg cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendadas y tiempos de infusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab

	Fase de combinación cada 3 semanas durante 4 ciclos de dosificación	Fase de monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	3 mg/kg durante 90 minutos	-

El tratamiento con YERVOY en combinación con nivolumab, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., un aumento transitorio en el tamaño del tumor o lesiones pequeñas nuevas, en los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en combinación con YERVOY en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme.

Se deben evaluar pruebas de función hepática (PFH) y pruebas de función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis de YERVOY. Además, durante el tratamiento con YERVOY se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis (ver Tablas 2A, 2B y la sección 4.4).

Niños menores de 12 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ipilimumab en niños menores de 12 años.

Suspensión permanente del tratamiento o suspensión de dosis

El manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario podría exigir la suspensión de una dosis o la suspensión permanente del tratamiento con YERVOY y la instauración de tratamiento sistémico con dosis altas de corticoesteroides. En algunos casos, podría considerarse la adición de otro tratamiento inmunosupresor (ver sección 4.4).

No se recomienda ni el aumento ni la reducción de la dosis. Es posible que se requiera un retraso o la suspensión de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad.

Las directrices para la suspensión permanente del tratamiento o la suspensión de dosis se describen en las Tablas 2A y 2B para YERVOY en monoterapia, y en la tabla 2C para YERVOY en combinación con nivolumab o la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación. En la sección 4.4 se describen instrucciones detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Tabla 2A**Cuándo suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY en monoterapia**

Suspenda permanentemente el tratamiento con YERVOY en pacientes con las siguientes reacciones adversas. El manejo de estas reacciones adversas podría precisar también tratamiento sistémico con dosis altas de corticoesteroides si se demuestra o se sospecha que están relacionadas con el sistema inmunitario (ver las directrices de manejo detalladas en la sección 4.4).

<u>Reacciones adversas graves o potencialmente mortales</u>	Grado de los CTCAE del NCI v4^a
Gastrointestinales: Síntomas graves (dolor abdominal, diarrea grave o cambio significativo en el número de deposiciones, sangre en las heces, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea o colitis de Grado 3 o 4
Hepáticas: Elevaciones graves de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total o síntomas de hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevación en AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4
Piel: Erupción cutánea potencialmente mortal (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica) o prurito generalizado grave que interfiere con las actividades de la vida diaria o requiere intervención médica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erupción de Grado 4 o prurito de Grado 3
Neurológicas: Neuropatía motora o sensitiva grave de nueva aparición o con empeoramiento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía motora o sensitiva de Grado 3 o 4
Otros órganos y sistemas^b: (p. ej. nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones relacionadas con el sistema inmunitario de Grado $\geq 3^c$ ▪ Trastornos oculares relacionados con el sistema inmunitario de Grado ≥ 2 que NO responden al tratamiento inmunosupresor tópico

^a Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute. Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Cualquier otra reacción adversa que esté demostrada o se sospeche su relación con el sistema inmunitario se debe calificar de acuerdo con los CTCAE. La decisión acerca de si se debe suspender YERVOY se debe basar en la gravedad.

^c Pacientes con endocrinopatía grave (de Grado 3 o 4) controlados con tratamiento hormonal sustitutivo pueden continuar en tratamiento.

Tabla 2B Cuándo suspender una dosis de YERVOY en monoterapia	
Suspenda la dosis de YERVOY^a en pacientes con las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Ver las directrices de manejo detalladas en la sección 4.4.	
<u>Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario de leves a moderadas</u>	<u>Acción</u>
Gastrointestinales: Diarrea o colitis moderada, que no se controlan con tratamiento médico o que persisten (5-7 días) o se repiten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender la dosis hasta que la reacción adversa se resuelva a Grado 1 o Grado 0 (o vuelva al nivel basal).
Hepáticas: Elevación Grado 2 en AST, ALT, o bilirrubina total	<ol style="list-style-type: none"> 2. Si se ha producido la resolución, reanudar el tratamiento^d.
Piel: Eruzión cutánea de moderada a grave (Grado 3) ^b o prurito (Grado 2) generalizado/intenso independientemente de la etiología	<ol style="list-style-type: none"> 3. Si no se produce la resolución, continuar con la suspensión de las dosis hasta la resolución y después reanudar el tratamiento^d.
Endocrinas: Reacciones adversas graves en las glándulas endocrinas, como hipofisitis y tiroiditis que no se controlan adecuadamente con tratamiento hormonal sustitutivo o tratamiento inmunosupresor a dosis altas	<ol style="list-style-type: none"> 4. Suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY si no se resuelve hasta Grado 1 o Grado 0 o se vuelve al nivel basal.
Neurológicas: Neuropatía motora moderada (Grado 2) ^b inexplicada, debilidad muscular o neuropatía sensitiva (que dura más de 4 días)	
Otras reacciones adversas moderadas^c	

^a No se recomienda reducción de la dosis de YERVOY.

^b Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute. Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Cualquier otra reacción adversa en otro órgano o sistema que se considere relacionada con el sistema inmunitario debe calificarse de acuerdo con los CTCAE. La decisión acerca de si debe suspenderse una dosis de YERVOY debe basarse en la gravedad.

^d Hasta la administración de las 4 dosis o de que hayan transcurrido 16 semanas desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

Tabla 2C:

Modificaciones del tratamiento recomendadas para YERVOY en combinación con nivolumab o para la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	Neumonitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides, haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmunorrelacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas	Elevación de creatinina de Grado 2 o 3	Suspender la(s) dosis hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Endocrinopatías inmunorrelacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 3, Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado. El tratamiento se debe continuar en presencia de tratamiento hormonal de sustitución ^a hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4 Hipertiroidismo de Grado 4 Hipofisitis de Grado 4 Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas	Erupción cutánea de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Erupción cutánea de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Tabla 2C:

Modificaciones del tratamiento recomendadas para YERVOY en combinación con nivolumab o para la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación

	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Suspender la(s) dosis
	Miocarditis Grado 3	Suspender de forma permanente el tratamiento
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 3 persistente a pesar de la modificación del tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día	Suspender de forma permanente el tratamiento

Nota: los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

YERVOY en combinación con nivolumab se debe suspender de forma permanente en los siguientes casos:

- Reacciones adversas de Grado 4 o de Grado 3 recurrentes;
- Reacciones adversas de Grado 2 o 3 persistentes a pesar de su manejo.

Cuando se administra YERVOY en combinación con nivolumab, si se interrumpe la administración de uno de ellos, el otro también se debe interrumpir. Si se decide continuar el tratamiento después de haberse interrumpido, tanto el tratamiento de combinación como la monoterapia con nivolumab se deben continuar en función de la evaluación individual de cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de YERVOY en niños menores de 12 años. Los datos disponibles son muy limitados. YERVOY no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste específico de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de YERVOY en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de YERVOY en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). YERVOY se debe administrar con precaución en pacientes con niveles de transaminasas $\geq 5 \times$ LSN o niveles de bilirrubina $> 3 \times$ LSN a nivel basal (ver sección 5.1).

Forma de administración

YERVOY se administra por vía intravenosa. El periodo de perfusión recomendado es de 90 minutos.

YERVOY se puede utilizar para administración intravenosa sin dilución o se puede diluir en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) a concentraciones entre 1 y 4 mg/ml.

YERVOY no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

Cuando se administre el tratamiento en combinación con nivolumab, se debe administrar nivolumab en primer lugar seguido de YERVOY en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Cuando se administre ipilimumab en combinación con nivolumab, consultar la Ficha Técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para obtener información adicional sobre las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento con nivolumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab. La mayoría de las reacciones adversas inmunorrelacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluido la iniciación del tratamiento con corticosteroides y las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2). Las reacciones adversas inmunorrelacionadas se han producido a frecuencias más altas cuando nivolumab se administró en combinación con ipilimumab comparado con nivolumab en monoterapia.

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y embolismo pulmonar con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como, signos clínicos, síntomas, alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos, y deshidratación. Ipilimumab en combinación con nivolumab se debe interrumpir si se producen reacciones adversas cardíacas y pulmonares graves recurrentes o que sean potencialmente mortales.

Los pacientes se deben vigilar de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones adversas inflamatorias que se producen por aumento o exceso de la actividad inmunitaria (reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario), probablemente relacionadas con su mecanismo de acción. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves o potencialmente mortales, pueden implicar al sistema gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso, sistema endocrino u otros órganos y sistemas. Aunque la mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se produjeron durante el período de inducción, se ha notificado también su aparición meses después de la última dosis de ipilimumab. A menos que una etiología alternativa haya sido identificada, la diarrea, el aumento de la frecuencia de las deposiciones, las heces sanguinolentas, las elevaciones de PFH, la erupción cutánea y la endocrinopatía se deben considerar inflamatorias y relacionadas con ipilimumab. El diagnóstico

precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales.

Podrían ser necesarios corticoesteroides sistémicos a dosis altas con o sin tratamiento inmunosupresor adicional para el manejo de las reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Las pautas de tratamiento específicas de ipilimumab para las reacciones adversas inmunorrelacionadas se describen a continuación para su uso como monoterapia y en combinación con nivolumab.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa que ocurre como consecuencia del tratamiento en combinación, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración hasta que se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor sin corticosteroides si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría a pesar del uso de corticosteroides.

Ipilimumab en combinación con nivolumab no se deben reanudar mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se deben utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a reacciones gastrointestinales graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se han notificado casos de muertes por perforación gastrointestinal en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

En pacientes que recibieron ipilimumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg en un estudio de Fase 3 de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) (MDX010-20, ver sección 5.1), la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones gastrointestinales relacionados con el sistema inmunitario graves o mortales (de Grado 3-5) fue de 8 semanas (rango de 5 a 13 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, hubo resolución (definida como una mejoría hasta una gravedad leve [Grado 1] o menor o hasta el Grado basal) en la mayoría de los casos (90%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 4 semanas (rango de 0,6 a 22 semanas).

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas gastrointestinales que puedan ser indicativos de colitis o perforación gastrointestinal relacionadas con el sistema inmunitario. La presentación clínica puede incluir diarrea, aumento de los movimientos intestinales, dolor abdominal o hematoquecia, con o sin fiebre. La diarrea o la colitis que se produce después del inicio del tratamiento con ipilimumab se deben evaluar rápidamente para descartar etiologías infecciosas u otras etiologías alternativas. En los ensayos clínicos, la colitis relacionada con el sistema inmunitario se asoció a evidencias de inflamación mucosa, con o sin ulceraciones, e infiltración linfocitaria y neutrofílica.

Las recomendaciones de tratamiento para la diarrea o la colitis se basan en la gravedad de los síntomas (según la clasificación por grados de gravedad de los CTCAE del NCI, v4). Los pacientes con diarrea de leve a moderada (de Grado 1 o 2) (un aumento de hasta 6 deposiciones al día) o sospecha de colitis de leve a moderada (p. ej., dolor abdominal o sangre en las heces) pueden seguir en tratamiento con ipilimumab. Se aconseja tratamiento sintomático (p. ej., loperamida, reposición de líquidos) y vigilancia estrecha. Si los síntomas de leves a moderados recurren o persisten durante 5-7 días, se debe suspender la dosis programada de ipilimumab y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides (p.

ej., prednisona 1 mg/kg por vía oral una vez al día o equivalente). Si se resuelven a Grados 0-1 o se vuelve al nivel basal, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con diarrea o colitis grave (Grado 3 o 4) (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis elevadas. (En ensayos clínicos, se ha utilizado metilprednisolona, 2 mg/kg/día). Una vez que la diarrea y otros síntomas están controlados, el inicio de la reducción progresiva de los corticoesteroides queda a criterio clínico. En los ensayos clínicos, la reducción rápida de la dosis (a lo largo de períodos < 1 mes) condujo a la recurrencia de la diarrea o la colitis en algunos pacientes. Se debe evaluar a los pacientes por si tienen indicios de perforación gastrointestinal o peritonitis.

La experiencia en ensayos clínicos sobre el manejo de la diarrea o la colitis refractaria a los corticoesteroides es limitada. Sin embargo, se puede valorar la adición de un agente inmunosupresor alternativo al régimen de corticoesteroides. En los ensayos clínicos, se añadió una dosis única de infliximab 5 mg/kg a menos que estuviera contraindicado. No se debe utilizar infliximab si se sospecha perforación gastrointestinal o sepsis (ver el Resumen de Características del Producto de infliximab).

Colitis inmunorrelacionada

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado diarrea o colitis grave con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se deben descartar las etiologías infecciosas y las relacionadas con la enfermedad.

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Para diarrea o colitis de Grado 3, se debe suspender permanentemente ipilimumab en combinación con nivolumab, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de diarrea o colitis de Grado 2, suspender ipilimumab en combinación con nivolumab. Si persiste la diarrea o la colitis, se debe tratar con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Neumonitis inmunorrelacionada

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, que incluyen casos mortales, con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar las etiologías infecciosas y las relacionadas con la enfermedad.

En el caso de neumonitis de Grado 3 o 4, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona.

Para neumonitis de Grado 2 (sintomática), ipilimumab en combinación con nivolumab se deben interrumpir e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de

metilprednisolona. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a hepatotoxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario. Se ha comunicado insuficiencia hepática mortal en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab con dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, el tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad de moderada a grave o mortal (Grado 2-5) relacionada con el sistema inmunitario osciló entre 3 y 9 semanas desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, el tiempo hasta la resolución osciló entre 0,7 y 2 semanas.

Antes de cada dosis de ipilimumab, se deben evaluar las transaminasas hepáticas y la bilirrubina, porque los cambios de laboratorio prematuros podrían ser indicativos de hepatitis emergente relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.2). Se pueden presentar elevaciones de las PFH en ausencia de síntomas clínicos. Es necesario evaluar a los pacientes con elevaciones de la AST y la ALT o la bilirrubina total para descartar otras causas de lesión hepática, como las infecciones, la progresión del tumor o la medicación concomitante y se les debe vigilar hasta la resolución. Las biopsias hepáticas de pacientes que tuvieron hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario mostraron evidencias de inflamación aguda (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

En pacientes con elevación de las transaminasas o de la bilirrubina total Grado 2, se debe suspender la dosis programada de ipilimumab y se deben vigilar las PFH hasta la resolución. Tras la mejora, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

En pacientes con elevación de las transaminasas o de la bilirrubina total Grado 3 o 4, el tratamiento se debe interrumpir definitivamente (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg al día o equivalente). En dichos pacientes, se deben vigilar las PFH hasta la normalización. Una vez que los síntomas se hayan resuelto y las PFH muestren una mejora mantenida o vuelvan al nivel basal, el inicio de la reducción progresiva de los corticoesteroides queda a criterio clínico. La reducción progresiva de los corticoesteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes. Las elevaciones de las PFH durante la reducción progresiva se pueden manejar con un aumento de la dosis de corticoesteroides y una reducción progresiva más lenta.

En pacientes con elevaciones significativas de las PFH refractarios al tratamiento con corticoesteroides, se puede valorar la adición de un agente inmunsupresor alternativo al régimen de corticoesteroides. En los ensayos clínicos, se utilizó el micofenolato de mofetilo en pacientes sin respuesta al tratamiento con corticoesteroides o que mostraron una elevación de las PFH durante la reducción progresiva de los corticoesteroides que no respondió a un aumento de la dosis de corticoesteroides (ver el Resumen de las Características del micofenolato de mofetilo).

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado hepatitis grave con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 o 4, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de manera definitiva e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 2, se debe suspender ipilimumab en combinación con nivolumab. Si las elevaciones en estos parámetros de laboratorio persisten, se debe tratar con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Si se produce un empeoramiento o no se observa una mejoría, a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o que pueda ser potencialmente mortal con un tratamiento previo de estimulación inmunológica contra el cáncer.

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia con reacciones adversas cutáneas graves que podrían estar relacionadas con el sistema inmunitario. Se han observado casos raros de necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (incluido el síndrome de Steven Johnson), algunos con desenlace mortal. También se han notificado casos raros de reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en ensayos clínicos y durante su utilización después de su comercialización (ver sección 4.8).

El síndrome DRESS se presenta como una erupción cutánea con eosinofilia asociada con una o más de las siguientes características: fiebre, linfadenopatía, edema facial e implicación en órganos internos (hepática, renal, pulmonar). El síndrome DRESS se puede caracterizar por un período de latencia largo (dos a ocho semanas) entre la exposición al medicamento y la aparición de la enfermedad.

La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab fueron fundamentalmente leves o moderados (Grado 1 o 2) y respondieron al tratamiento sintomático. En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones adversas cutáneas de moderadas a graves o mortales (Grado 2-5) fue de 3 semanas (rango de 0,9-16 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, se produjo la resolución en la mayoría de los casos (87%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 5 semanas (rango de 0,6 a 29 semanas).

La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab se deben tratar de acuerdo con su gravedad. Los pacientes con una erupción de leve a moderada (Grado 1 o 2) pueden seguir en tratamiento con ipilimumab junto con tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos). En el caso de erupción de leve a moderada o prurito leve que persiste durante 1 a 2 semanas y no mejora con los corticoesteroides tópicos, se podría iniciar tratamiento con corticoesteroides orales (p. ej., prednisona 1 mg/kg una vez al día o equivalente).

En pacientes con una erupción grave (Grado 3), se debe suspender la dosis programada de ipilimumab. Si los síntomas iniciales mejoran a leves (Grado 1) o se resuelven, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Se debe suspender definitivamente el tratamiento con ipilimumab en pacientes con una erupción muy grave (de Grado 4) o un prurito grave (de Grado 3) (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día) para controlar los síntomas iniciales. Una vez que la erupción o el prurito estén controlados, el inicio de la reducción progresiva de los corticoesteroides se debe basar en el criterio clínico. La reducción progresiva de los corticoesteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado erupción cutánea grave con el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender si se producen erupciones cutáneas de Grado 3 y suspenderse de forma definitiva con erupciones cutáneas de Grado 4. Las erupciones cutáneas graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET algunos de ellos con desenlace mortal. Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET, el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab se debe interrumpir y el paciente se debe derivar a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de ipilimumab en combinación con nivolumab, se recomienda la interrupción permanente del tratamiento (ver sección 4.2).

Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a reacciones adversas neurológicas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado el síndrome de Guillain-Barré mortal en ensayos clínicos. También se han notificado síntomas parecidos a la miastenia grave (ver sección 4.8). Los pacientes pueden presentar debilidad muscular. También se puede producir neuropatía sensitiva.

Se deben evaluar los casos de neuropatía motora, debilidad muscular o neuropatía sensitiva inexplicados que duran > 4 días y se deben descartar las causas no inflamatorias como la progresión de la enfermedad, las infecciones, los síndromes metabólicos y la medicación concomitante. En pacientes con neuropatía moderada (de Grado 2) (motora con o sin componente sensitivo) probablemente relacionada con ipilimumab, se debe suspender la dosis programada. Si los síntomas neurológicos se resuelven hasta el nivel basal, el paciente puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con neuropatía sensitiva grave (Grado 3 o 4) en la que se sospeche relación con ipilimumab (ver sección 4.2). Se debe tratar a los pacientes de acuerdo con las directrices de la institución para el manejo de la neuropatía sensitiva y se debe iniciar inmediatamente tratamiento con corticoesteroides intravenosos (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día).

Los signos progresivos de neuropatía motora se deben considerar relacionados con el sistema inmunitario y tratarse en consecuencia. Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con neuropatía motora grave (Grado 3 o 4) independientemente de su causalidad (ver sección 4.2).

Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se han observado nefritis grave e insuficiencia renal, con el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de nefritis o insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías relacionadas con la enfermedad.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 o 3, suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio

del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab puede causar inflamación de órganos del sistema endocrino, manifestándose como hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo (ver sección 4.8) y los pacientes pueden acudir con síntomas inespecíficos, que pueden simular otras causas como las metástasis cerebrales o una enfermedad subyacente. La presentación clínica más frecuente incluye cefalea y cansancio. Los síntomas pueden incluir también defectos del campo visual, alteraciones de la conducta, alteraciones de los electrolitos e hipotensión. Se debe descartar la crisis suprarrenal como causa de los síntomas del paciente. La experiencia clínica con endocrinopatías asociadas a ipilimumab es limitada.

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, el tiempo hasta la aparición de endocrinopatía de moderada a muy grave (Grado 2-4) relacionada con el sistema inmunitario osciló entre 7 y casi 20 semanas desde el comienzo del tratamiento. Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario observadas en ensayos clínicos generalmente se controlaron con tratamiento inmunosupresor y tratamiento hormonal sustitutivo.

Si existen signos de crisis suprarrenal como deshidratación grave, hipotensión o shock, se recomienda la administración inmediata de corticoesteroides intravenosos con actividad mineralocorticoide y se debe evaluar al paciente por si existe sepsis o infección. Si existen signos de insuficiencia suprarrenal pero el paciente no está en crisis suprarrenal, se deben considerar más investigaciones, incluyendo evaluaciones de laboratorio y de imagen. La evaluación de los resultados de laboratorio para estudiar la función endocrina se puede hacer antes de comenzar el tratamiento con corticoesteroides. Si las pruebas de imagen de la hipófisis o las pruebas de laboratorio de la función endocrina son anormales, se recomienda un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides a dosis altas (p. ej., dexametasona 4 mg cada seis horas o equivalente) para tratar la inflamación de la glándula afectada y se debe suspender la dosis programada de ipilimumab (ver sección 4.2). Actualmente se desconoce si el tratamiento con corticoesteroides revierte la insuficiencia glandular. También es necesario iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, que podría tener que mantenerse a largo plazo.

Una vez que los síntomas o las anomalías de laboratorio estén controlados y haya una mejoría general evidente del paciente, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab y el inicio de la reducción progresiva de los corticoesteroides se debe basar en el criterio clínico. La reducción progresiva de los corticoesteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, (incluida insuficiencia corticosuprarrenal secundaria), hipofisitis (incluido hipopituitarismo), diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas a ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías e hiperglucemias y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento y como esté indicado en función de su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que se pueden parecer a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmunorrelacionados.

Para hipotiroidismo sintomático, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con

medicación antitiroidea si fuese necesario. También se puede considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona, si se sospechase inflamación aguda del tiroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. La monitorización de la función tiroidea debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales.

Para insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento fisiológico de sustitución con corticosteroides si fuese necesario. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o por insuficiencia suprarrenal que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función suprarrenal y los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución con corticosteroides adecuado.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 o 3, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para diabetes sintomática ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacción a la perfusión

Ipilimumab en monoterapia o en combinación con nivolumab

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, la infusión de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab se deben interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir ipilimumab en combinación con nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

En pacientes tratados con monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, se han notificado las siguientes reacciones adversas, presuntamente relacionadas con el sistema inmunitario: uveítis, eosinofilia, elevación de la lipasa y glomerulonefritis. Además, se han notificado iritis, anemia hemolítica, elevaciones de la amilasa, fallo multiorgánico y neumonitis en pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg + vacuna peptídica gp100 en el estudio MDX010-20. Se han notificado casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada posteriores a la comercialización del medicamento (ver sección 4.8).

Si son graves (Grado 3 o 4), estas reacciones pueden precisar tratamiento inmediato con corticoesteroides sistémicos a dosis altas y suspensión permanente del tratamiento con ipilimumab

(ver sección 4.2). En el caso de la uveítis, de la iritis o la epiescleritis relacionadas con ipilimumab, se deben considerar medicamente indicados los colirios con corticoesteroides tópicos.

Histiocitosis hematofágica

Se ha notificado histiocitosis hematofágica en relación con la terapia con ipilimumab. La reacción adversa en su mayoría se resolvió adecuadamente con el tratamiento con corticosteroides. En la mayoría de los casos notificados, se produjo un tratamiento previo o simultáneo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Se debe tener precaución cuando se administre ipilimumab después o en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab en ensayos clínicos en diversos tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain Barré, síndrome miasténico, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis y rabdomiolisis. Tras la comercialización se han notificado casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ver sección 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Raramente, se han notificado casos de miotoxicidad con ipilimumab en combinación con nivolumab (miositis, miocarditis, y rabdomiolisis), algunos de ellos con desenlace mortal. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miotoxicidad, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia y el paciente se debe derivar a un especialista para su evaluación y tratamiento sin retraso. Teniendo en cuenta la gravedad de la miotoxicidad, ipilimumab en combinación con nivolumab, se deben suspender o interrumpir (ver sección 4.2), y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Precauciones específicas de la enfermedad

Melanoma

Los pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en SNC, y con metástasis cerebrales activas no fueron incluidos en el ensayo MDX010-20 (ver sección 5.1).

Los pacientes con melanoma ocular no se incluyeron en el ensayo clínico CA184-169. Sin embargo, los pacientes con metástasis cerebrales se incluyeron en este estudio, si no presentaban síntomas neurológicos relacionados con lesiones cerebrales metastásicas y si no requerían o no recibían tratamiento sistémico con corticosteroides en los 10 días previos al inicio del tratamiento con ipilimumab (ver sección 5.1).

No se incluyeron pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas y tratamiento previo con ipilimumab en el ensayo pediátrico CA184070 (ver sección 5.1).

No se incluyeron pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas y tratamiento previo con CTLA-4, PD-1, PD-L1 o agentes diana CD137 en el ensayo pediátrico CA184178 (ver sección 5.1).

Se excluyeron de los ensayos clínicos de ipilimumab en combinación con nivolumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o enfermedad autoinmune, y pacientes que hayan recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo. Se excluyeron de

los ensayos clínicos de melanoma, los pacientes con melanoma ocular/uveal. Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la SLP para la combinación de ipilimumab con nivolumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor. La mejora en SG fue similar entre ipilimumab en combinación con nivolumab y nivolumab en monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 en el tumor (PD-L1 $\geq 1\%$). Antes de iniciar el tratamiento con la combinación, se aconseja a los prescriptores que evalúen de forma cuidadosa tanto a los pacientes individualmente como a las características del tumor, teniendo en cuenta los beneficios observados y la toxicidad de la combinación con respecto a nivolumab en monoterapia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Uso de ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes con melanoma, con enfermedad de rápida progresión.

Los médicos deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de ipilimumab en combinación con nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad de rápida progresión (ver sección 5.1).

Pacientes con enfermedad autoinmune

Los pacientes con historia de enfermedad autoinmune (distinta de vitíligo y con deficiencias endocrinas adecuadamente controladas tales como hipotiroidismo) incluyendo aquellas que precisan tratamiento inmunosupresor sistémico por una enfermedad autoinmune activa preexistente o para el mantenimiento de un injerto tras un trasplante no se han evaluado en ensayos clínicos. Ipilimumab es un potenciador de los linfocitos T que activa la respuesta inmunitaria (ver sección 5.1) y podría interferir con el tratamiento inmunosupresor, conduciendo a una exacerbación de la enfermedad subyacente o un aumento del riesgo de rechazo del injerto. Se debe evitar el tratamiento con ipilimumab en pacientes con enfermedad autoinmune activa grave en los que una mayor activación inmunitaria podría ser potencialmente mortal de forma inminente. En otros pacientes con historia de enfermedad autoinmune, ipilimumab debe usarse con precaución después de una cuidadosa consideración del beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,30 mg) de sodio. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con una dieta controlada de sodio.

Administración conjunta con vemurafenib

En un ensayo clínico de Fase 1, se notificaron elevaciones asintomáticas de Grado 3 de transaminasas (ALT/AST $> 5 \times$ ULN) y de bilirrubina (bilirrubina total $> 3 \times$ ULN) con la administración conjunta de ipilimumab (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg BID o 720 mg BID). De acuerdo a estos datos preliminares, no se recomienda la administración conjunta de ipilimumab y vemurafenib.

Administración secuencial con vemurafenib

En un ensayo clínico de Fase 2, el tratamiento secuencial con vemurafenib seguido por 10 mg/kg de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutado mostró una incidencia más alta de reacciones adversas cutáneas de Grado 3+ que con ipilimumab solo. Se debe tener precaución cuando ipilimumab se administra tras vemurafenib.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de seguridad, pero no a largo plazo, sobre el uso de ipilimumab en adolescentes de 12 años y mayores.

En niños menores de 12 años los datos son muy limitados. Por lo tanto, ipilimumab no se debe usar en niños menores de 12 años.

Antes de iniciar el tratamiento en monoterapia con ipilimumab en adolescentes de 12 años y mayores, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente al paciente de forma individual, teniendo en cuenta los datos limitados disponibles, los beneficios observados y la toxicidad de la monoterapia con ipilimumab en la población pediátrica (ver las secciones 4.8 y 5.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Se realizó un estudio de interacción en adultos de medicamentos con ipilimumab administrado sólo o en combinación con quimioterapia (dacarbacina o paclitaxel/carboplatino) para evaluar la interacción con las isoenzimas CYP (concretamente CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, y CYP3A4) en pacientes con melanoma avanzado naïve a cualquier tratamiento. No se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes entre ipilimumab y paclitaxel/carboplatino, dacarbacina o su metabolito, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC).

Otras formas de interacción

Corticoesteroides

Se debe evitar el uso de corticoesteroides sistémicos en el nivel basal, antes de comenzar el tratamiento con ipilimumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de ipilimumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores una vez iniciado el tratamiento con ipilimumab para tratar reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. El uso de corticoesteroides sistémicos después de comenzar el tratamiento con ipilimumab no parece alterar la eficacia de ipilimumab.

Anticoagulantes

Es conocido que el uso de anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puesto que la hemorragia gastrointestinal es una reacción adversa de ipilimumab (ver sección 4.8), los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante concomitante deberían monitorizarse cuidadosamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de ipilimumab en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la reproducción animal han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria. Se desconoce el riesgo potencial del tratamiento para el desarrollo fetal. YERVOY no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con capacidad fértil que no utilicen anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico sea mayor que el posible riesgo.

Lactancia

Se ha demostrado que ipilimumab está presente a niveles muy bajos en la leche de los monos cynomolgus tratados durante el embarazo. Se desconoce si ipilimumab se secreta en la leche materna. La secreción de las IgGs en la leche materna es generalmente limitada y además las IgGs tienen una biodisponibilidad oral baja. No se espera una exposición sistémica significativa de los lactantes y no se prevén efectos en el recién nacido/lactante a través de la lactancia. Sin embargo, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el tratamiento con YERVOY teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento con YERVOY para la mujer.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de YERVOY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Debido a las posibles reacciones adversas como el cansancio (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que estén seguros de que ipilimumab no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Ipilimumab en monoterapia (ver sección 4.2)

a. Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado ipilimumab aproximadamente a 10.000 pacientes en un programa clínico en el que se ha evaluado su uso en diversas dosis y en distintos tipos tumorales. A menos que se especifique otra cosa, los datos siguientes reflejan la exposición a ipilimumab a una dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos de melanoma. En el estudio de Fase 3 MDX010-20 (ver sección 5.1), los pacientes recibieron una mediana de 4 dosis (rango 1-4).

Ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas que se producen por un aumento o un exceso de actividad inmunitaria. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron después de iniciarse un tratamiento médico adecuado o con la retirada de ipilimumab (ver sección 4.4 para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario).

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea, erupción cutánea, prurito, cansancio, náuseas, vómitos, disminución del apetito y dolor abdominal. La mayoría fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). Se suspendió el tratamiento con ipilimumab por reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos ($n = 767$) se presentan en la Tabla 3.

Estas reacciones se presentan según la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de comercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las tasas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con HLA-A2*0201 positivo que recibieron ipilimumab en el estudio MDX010-20 fueron similares a las observadas en el programa clínico global.

El perfil de seguridad de ipilimumab 3 mg/kg en un grupo de pacientes naïve a quimioterapia en ensayos de Fase 2 y Fase 3 ($N = 75$; tratados), pacientes naïve a cualquier tratamiento en dos estudios observacionales retrospectivos ($N = 273$ y $N = 157$), y en CA184-169 ($N=362$) fue similar al perfil de seguridad de los pacientes con melanoma avanzado previamente tratados.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)^a

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	sepsis ^b , shock séptico ^b , infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Frecuentes	dolor tumoral
Poco frecuentes	síndrome paraneoplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia, linfopenia
Poco frecuentes	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
No conocidas	histiocitosis hematofágica ^e
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Muy raras	reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipopituitarismo (incluyendo hipofisitis) ^c , hipotiroidismo ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^c , insuficiencia cortico suprarrenal secundaria ^d , hipertiroidismo ^c , hipogonadismo
Raras	tiroiditis autoinmune ^d , tiroiditis ^d
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación, hipopotasemia
Poco frecuentes	hiponatremia, alcalosis, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral, hipocalcemia ^d
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	estado confusional
Poco frecuentes	cambios en el estado mental, depresión, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía sensitiva periférica, mareo, cefalea, letargo
Poco frecuentes	síndrome de Guillain-Barré ^{b,c} , meningitis (aséptica), neuropatía central autoinmune (encefalitis) ^d , síncope, neuropatía craneal, edema cerebral, neuropatía periférica, ataxia, temblor, mioclonías, disartria
Raras	miastenia grave ^d
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, dolor ocular
Poco frecuentes	uveítis ^c , hemorragia del vítreo, iritis ^c , edema ocular ^d , blefaritis ^d , reducción de la agudeza visual, sensación de cuerpo extraño en los ojos, conjuntivitis
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^e
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	arritmia, fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipotensión, rubor, sofocos
Poco frecuentes	vasculitis, angiopatía ^b , isquemia periférica, hipotensión ortostática
Raras	arteritis temporal ^d
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	disnea, tos

Poco frecuentes	insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo ^b , infiltración pulmonar, edema pulmonar, neumonitis, rinitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea ^c , vómitos, náuseas
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, colitis ^{b,c} , estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, inflamación de la mucosa ^d
Poco frecuentes	perforación gastrointestinal ^{b,c} , perforación del intestino grueso ^{b,c} , perforación intestinal ^{b,c} , peritonitis ^b , gastroenteritis, diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, úlcera gástrica, úlcera del intestino grueso, esofagitis, íleo ^d
Raras	proctitis ^d
Trastornos hepatobiliarias	
Frecuentes	anomalías de la función hepática
Poco frecuentes	insuficiencia hepática ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalia, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción cutánea ^c , prurito ^c
Frecuentes	dermatitis, eritema, vitílico, urticaria, eczema ^d , alopecia, sudores nocturnos, piel seca
Poco frecuentes	necrólisis epidérmica tóxica ^{b,c} , vasculitis leucocitoclástica, exfoliación cutánea, cambios en la coloración del cabello ^d
Raras	eritema multiforme ^d , psoriasis ^d , reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) ^d
No conocidas	penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miositis ^d , artritis, debilidad muscular ^d
Raras	polimiositis ^d
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal ^b , glomerulonefritis ^c , nefritis autoinmune ^d , acidosis tubular renal, hematuria ^d
Raras	proteinuria ^d
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	cansancio, reacción en el lugar de la inyección, pirexia
Frecuentes	escalofríos, astenia, edema, dolor, enfermedad similar a la gripe ^d
Poco frecuentes	fallo multiorgánico ^{b,c} , síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^d , reacción relacionada con la perfusión
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa ^c , elevación de la aspartato aminotransferasa ^c , elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea ^d , elevación de la bilirrubina sanguínea, pérdida de peso
Poco frecuentes	elevación de la gamma-glutamil transferasa ^d , elevación de la creatinina sanguínea, elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre, disminución del cortisol sanguíneo, disminución de la corticotropina sanguínea, elevación de la lipasa ^c , elevación de la amilasa sanguínea ^c , anticuerpo antinuclear positivo ^d , disminución de la testosterona sanguínea
Raras	disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre ^d , disminución de la tiroxina ^d , prolactina anormal en sangre ^d

^a Las frecuencias están basadas en un pool de datos de 9 ensayos clínicos que investigaron la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab en melanoma.

^b Incluyendo un resultado mortal.

^c Se facilita información adicional sobre estas reacciones adversas potencialmente inflamatorias en la "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y en la sección 4.4. Los datos presentados en esas secciones reflejan fundamentalmente la experiencia de un estudio de Fase 3, MDX010-20.

^d Datos fuera de los 9 ensayos clínicos terminados en melanoma fueron incluidos en determinaciones de frecuencia.

^e Acontecimiento adverso posterior a la comercialización (ver también sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas adicionales no enumeradas en la Tabla 3 en pacientes que recibieron otras dosis (ya fueran < o > 3 mg/kg) de ipilimumab en ensayos clínicos de melanoma. Estas reacciones adicionales se produjeron con una frecuencia < 1% a menos que se notifique otro dato: meningismo, miocarditis, derrame pericárdico, miocardiopatía, hepatitis autoinmune, eritema nodoso, pancreatitis autoinmune, hiperpituitarismo, hipoparatiroidismo, peritonitis infecciosa, episcleritis, escleritis, fenómeno de Raynaud, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, síndrome de liberación de citoquinas, sarcoidosis, disminución de la gonadotropina sanguínea, leucopenia, policitemia, linfocitosis, miositis ocular, e hipoacusia neurosensorial.

El perfil de seguridad general de ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo clínico CA184-169 (N=362) fue consistente con el establecido para ipilimumab en pacientes tratados por melanoma avanzado.

Ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.2)

a. Resumen del perfil de seguridad

Cuando ipilimumab se administra en combinación con nivolumab, consulte la Ficha Técnica del producto para nivolumab antes del inicio del tratamiento. Para obtener información adicional sobre las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento con nivolumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab.

En los datos agrupados de ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma (n = 448) con un seguimiento mínimo de 6 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción (52%), fatiga (46%), diarrea (43%), prurito (36%), náuseas (26%), pirexia (19%), disminución del apetito (16%), hipotiroidismo (16%), colitis (15%), vómitos (14%), artralgia (13%), dolor abdominal (13%), cefalea (11%), y disnea (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en el ensayo CA209067, en 154/313 (49%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 47 (32%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia.

b. Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma (n = 448) se presentan en la Tabla 4. Estas reacciones se presentan según la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratado con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg*

Infeciones y infestaciones	
Frecuentes	neumonía, infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes	sarcoidosis
No conocidas	rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis ^c
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c
Trastornos oculares	
Frecuentes	uveítis, visión borrosa
No conocidas	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	taquicardia
Poco frecuentes	arritmia (incluida arritmia ventricular) ^{a,d} , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , embolismo pulmonar ^a , tos
Poco frecuentes	derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^e , prurito
Frecuentes	vitílico, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	antralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g
Poco frecuentes	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}

Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal (incluido daño renal agudo) ^{a,c}
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia
Frecuentes	edema (incluido edema periférico), dolor
Poco frecuentes	dolor torácico
Exploraciones complementarias^b	
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemiac, hipoglucemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hipertotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso

* ipilimumab en combinación con nivolumab durante las primeras 4 dosis seguido de nivolumab en monoterapia en melanoma.

^a Los casos mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso

^b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.

^c Los casos potencialmente mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso.

^d La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con trastornos cardíacos según el sistema de clasificación de órganos con independencia de la causalidad, fue más alta en el grupo de nivolumab que en el grupo de quimioterapia en la población con melanoma metastásico previamente tratada con CTLA4/Inhibidor BRAF. Las tasas de incidencia de 100 personas/años de exposición fue 9,3 % vs 0%; se notificaron acontecimientos graves cardíacos en un 4,9% de pacientes en el grupo de nivolumab vs 0% en el grupo de tratamiento elegido por el investigador. La frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbacina en la población con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Todos fueron considerados no relacionados con nivolumab por los investigadores excepto arritmia (fibrilación auricular, taquicardia, y arritmia ventricular).

^e Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.

^f Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

^g El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^h Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4)

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Excepto cuando se indique otra cosa, los datos relativos a ipilimumab en monoterapia se basan en pacientes que recibieron monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) o bien ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp100 (n = 380) en un estudio de Fase 3 de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) (MDX010-20, ver sección 5.1).

Ipilimumab en combinación con nivolumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con el tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resuelven en la mayoría de los casos. La Tabla 5 presenta el porcentaje de pacientes con reacciones adversas inmunorrelacionadas que suspendieron de forma permanente el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab. Además, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 5 presenta el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos un equivalente a 40 mg diarios de prednisona). Las pautas de tratamiento para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Tabla 5: Reacciones adversas inmunorrelacionadas que conducen a la interrupción permanente o que requieren dosis altas de corticosteroides por pauta de tratamiento

	Ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg %
Reacción adversa inmunorrelacionada que conduce a la interrupción permanente	
Pneumonitis	2,0
Colitis	16
Hepatitis	9
Nefritis e Insuficiencia renal	1,1
Endocrinopatías	2,7
Cutáneas	0,9
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	0
Reacciones adversas inmunorrelacionadas que requieren altas dosis de corticosteroides^{a,b}	
Pneumonitis	63
Colitis	46
Hepatitis	46
Nefritis e Insuficiencia renal	17
Endocrinopatías	27
Cutáneas	7
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	6

^a al menos un equivalente a 40 mg diarios de prednisona

^b la frecuencia se calculó en base al número de pacientes que experimentaron la reacción adversa inmunorrelacionada

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones gastrointestinales graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se han notificado muertes debidas a la perforación gastrointestinal en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp100.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificaron diarrea y colitis, de cualquier gravedad, en el 27% y el 8%, respectivamente. La frecuencia de diarrea grave (de Grado 3 o 4) o colitis grave (de Grado 3 o 4) fue del 5% en cada caso. La mediana del tiempo hasta la aparición de reacciones gastrointestinales graves o mortales relacionadas con el sistema inmunitario (Grado 3 a 5) fue de 8 semanas (rango de 5 a 13 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, hubo resolución (definida como una mejoría hasta una gravedad leve [Grado 1] o menor o hasta el Grado basal) en la mayoría de los casos (90%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 4 semanas (rango de 0,6 a 22 semanas). En los ensayos clínicos, la colitis relacionada con el sistema inmunitario se asoció a evidencia de inflamación mucosa, con o sin ulceraciones e infiltración linfocitaria y neutrofílica.

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue 46,7% (209/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,6% (61/448), 15,8% (71/448), y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,2 meses (rango: 0,0-22,6). La resolución se produjo en 186 pacientes (89,4%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 3 semanas (rango 0,1-159,4⁺).

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg in combination with nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad intersticial pulmonar, fue 7,8% (35/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes, respectivamente. Uno de los casos de neumonitis de Grado 3 empeoró durante 11 días

con desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,7-12,6). La resolución se produjo en 33 pacientes (94,3%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,3-35,1).

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a hepatotoxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario. Se ha notificado insuficiencia hepática mortal en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en monoterapia.

Se comunicaron elevaciones de la AST y la ALT de cualquier gravedad en el 1% y el 2% de los pacientes, respectivamente. No hubo informes de elevación grave de AST o ALT (Grado 3 o 4). El tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario de moderada a grave o mortal (Grado 2 a 5) osciló de 3 a 9 semanas desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, el tiempo hasta la resolución osciló entre 0,7 y 2 semanas. En los ensayos clínicos, las biopsias hepáticas obtenidas de pacientes con hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario mostraron pruebas de inflamación aguda (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

En pacientes que reciben ipilimumab a dosis más altas que las recomendadas en combinación con dacarbacina, la hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario, se produce más frecuentemente que en pacientes que reciben 3 mg/kg de ipilimumab en monoterapia.

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de anomalidades en las pruebas de función hepática fue 29,5% (132/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,5 meses (rango: 0,0-30,1). La resolución se produjo en 124 pacientes (93,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-106,9).

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia con reacciones adversas cutáneas graves que podrían estar relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado necrólisis epidérmica tóxica mortal (incluyendo SJS) en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con gp100 (ver sección 5.1). Se ha notificado raramente síndrome DRESS, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos con ipilimumab en ensayos clínicos y durante su utilización con posterioridad a su comercialización. Se han notificado casos incidentales de penfigoide durante el uso posterior a la comercialización.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificaron erupción cutánea y prurito de cualquier gravedad en el 26% de los pacientes. La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab fueron fundamentalmente leves (Grado 1) o moderados (Grado 2) y respondieron al tratamiento sintomático. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones adversas cutáneas de moderadas a graves o mortales (Grado 2 a 5) fue de 3 semanas desde el comienzo del tratamiento (rango de 0,9 a 16 semanas). Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, se produjo la resolución en la mayoría de los casos (87%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 5 semanas (rango de 0,6 a 29 semanas).

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de erupción fue 65,0% (291/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 20,3% (91/448) y 7,6% (34/448) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-19,4). La resolución se produjo en 191 pacientes (65,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,4 semanas (rango: 0,1-150,1⁺). Raramente, se han observado casos de SSJ y NET algunos de ellos con desenlace mortal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones neurológicas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado síndrome de Guillain-Barré en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab 3 mg/kg en

combinación con gp100. También se han notificado síntomas parecidos a la miastenia grave en < 1% de los pacientes que recibieron dosis más elevadas de ipilimumab en ensayos clínicos.

Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 5,1% (23/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,5-21,8). La resolución se produjo en 21 pacientes (91,3%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-125,1⁺).

Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificó hipopituitarismo de cualquier gravedad en el 4% de los pacientes. Se comunicaron insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo de cualquier gravedad en el 2% de los pacientes en cada caso. La frecuencia de hipopituitarismo grave (Grado 3 o 4) fue del 3% de los pacientes. No hubo notificaciones de insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo o hipotiroidismo graves o muy graves (Grado 3 o 4). El tiempo hasta la aparición de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario de moderadas a muy graves (Grado 2 a 4) osciló entre 7 y casi 20 semanas desde el comienzo del tratamiento. Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario observadas en ensayos clínicos generalmente se controlaron con tratamiento hormonal sustitutivo.

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de trastornos de tiroides fue 25,2% (113/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos de tiroides en 14,5% (65/448) y 1,3% (6/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluida hipofisitis linfocítica) se produjo en 5,8% (26/448) y 2,0% (9/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,4% (2/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluida insuficiencia adrenocortical secundaria) en 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) e los pacientes. No se notificaron endocrinopatías de Grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,9 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 64 pacientes (45,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 155,4⁺ semanas.

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3 a -5.

Inmunogenicidad

Menos del 3% de los pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab en los ensayos clínicos de Fase 2 y 3 desarrollaron anticuerpos frente a ipilimumab. Ninguno tuvo hipersensibilidad o reacciones anafilácticas relacionadas con la infusión o peri infusionales. No se detectaron anticuerpos neutralizadores frente a ipilimumab. En conjunto, no se observó ninguna asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones adversas.

De los pacientes que fueron tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, el 8,4% dieron positivo al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-ipilimumab con un 0,3% con resultados positivos para anticuerpos neutralizantes.

El aclaramiento de ipilimumab no se modificó cuando los anticuerpos anti-ipilimumab estaban presentes después de la monoterapia o en combinación con nivolumab. No hubo evidencia de pérdida de eficacia o perfil de toxicidad alterado en presencia de anticuerpos ipilimumab con la combinación.

Anomalías de laboratorio con ipilimumab en combinación con nivolumab

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 2,8% para anemia (todas de Grado 3), 1,2% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 6,7% para linfopenia, 0,7% para neutropenia, 4,3% para elevación de la fosfatasa alcalina, 12,4% para elevaciones de la AST, 15,3% para elevaciones de la ALT, 1,2% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,4% para elevaciones de la creatinina, 5,3% para hiperglucemia, 8,7% para elevaciones de la amilasa, 19,5% para elevaciones de la lipasa, 1,2% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia y para hipercalcemia, 0,5% para la hiperpotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 4,8% para hipopotasemia y 9,5% para hiponatremia.

d. Población pediátrica

No se notificaron nuevas reacciones adversas a medicamentos en adolescentes de 12 años o mayores.

En el estudio CA184070, no se notificaron reacciones adversas inmunorelacionadas (irRA) de ≥Grado 3 para los pacientes de 12 años o mayores que fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg. Se notificaron en dos (25 %) de 8 los pacientes tratados con 5 mg/kg y 1 (11,1%) de los 9 pacientes tratados con 10 mg/kg acontecimientos de Grado 3-4. Ninguno de los acontecimientos fueron mortales. Los tipos de irRA fueron consistentes con la experiencia observada en adultos, con irRA de mayor frecuencia notificadas en todos los grupos en las categorías de acontecimientos gastrointestinales (0 [3 mg / kg], 62,5% [5 mg / kg] y 44,4% [10 mg / kg]), función hepática (0 [3 mg / kg], 75% [5 mg / kg], 33,3% [10 mg / kg]), y piel (0 [3 mg / kg], 25% [5 mg / kg], 33,3% [10 mg / kg]). No se observaron irRA nuevas o inesperadas en este estudio. No se observaron diferencias en el espectro de irRA comunicadas en adultos y en la población pediátrica.

En el estudio CA184178, no se observaron irRA nuevas o inesperadas, y las irRA observadas fueron similares en frecuencia, intensidad y el lugar del órgano a lo que se notificó en estudios en adultos. Dos pacientes en el grupo de 10 mg/kg experimentaron una irRA endocrina Grado 1 y Grado 3 en el estudio de hiperglucemia. No se notificaron otras anormalidades endocrinas.

En la Tabla 6 se presenta un resumen de los acontecimientos adversos en adolescentes de 12 años y mayores, así como en adultos.

Tabla 6: Resumen de acontecimientos adversos después de hasta cuatro dosis de 3, 5 y 10 mg/kg. Todos los pacientes tratados

Número de Pacientes (%)							
Edad ≥ 12 a 21 años			Edad 12 a < 18 años		Adultos		
Tumores sólidos de melanoma avanzado y no melanoma			Melanoma avanzado		Melanoma avanzado		
CA184070			CA184178		CA184004/022 Agrupado	CA184004/007 /008/022 Agrupado	
3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
Todas las muertes, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)

Tabla 6: Resumen de acontecimientos adversos después de hasta cuatro dosis de 3, 5 y 10 mg/kg. Todos los pacientes tratados

Número de Pacientes (%)							
Edad ≥ 12 a 21 años			Edad 12 a < 18 años		Adultos		
Tumores sólidos de melanoma avanzado y no melanoma			Melanoma avanzado		Melanoma avanzado		
CA184070			CA184178		CA184004/ 022 Agrupado	CA184004/007 /008/022 Agrupado	
3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
Muertes relacionadas con el tratamiento, n (%)	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)	
AAGs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
AAGs relacionados con el medicamento, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AAs debidos a la discontinuación del tratamiento del estudio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AAs relacionados a medicamentos que conducen a la discontinuación del tratamiento del estudio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
irRAs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
AA, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AAs relacionados con el medicamento, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 para CA184070, v.19.0 para CA184178, y V.12.1 para el grupo de seguridad de adultos. NA = no evaluado

Para los adultos, las muertes notificadas en esta tabla se encuentran dentro de los 70 días de la última dosis independientemente de la relación. Las muertes de pacientes pediátricos son aquellas con eventos en el estudio dentro de los 30 días de la última dosis, a excepción de “Todas las muertes” que fueron >30 días después de la última dosis. En CA184178, las muertes se informaron al menos 90 días de la última dosis.

La atribución a ipilimumab informó como Posible, Probable, Definitiva o Perdida para CA184178 y Grupo de seguridad para adultos, y Relacionada o Perdida para CA184070.

Abreviaturas: AAGs = acontecimientos adversos graves; AAs = acontecimientos adversos; irRAs = reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de ipilimumab. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si muestran signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar el tratamiento sintomático oportuno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC11.

Mecanismo de acción

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune anti tumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con melanoma que recibieron ipilimumab, la media de los recuentos absolutos de linfocitos (RAL) en sangre periférica aumentó durante todo el periodo de administración de inducción. En ensayos de Fase 2, este aumento fue dependiente de la dosis. En el estudio MDX010-20 (ver sección 5.1), ipilimumab a dosis de 3 mg/kg con o sin gp100 aumentó el RAL durante todo el periodo de administración de inducción, pero no se observó ningún cambio significativo en el RAL en el grupo control de pacientes que recibieron exclusivamente una vacuna peptídica gp100 experimental.

En la sangre periférica de pacientes con melanoma, se observó un aumento medio del porcentaje de linfocitos T HLA-DR+ CD4+ y CD8+ activados después del tratamiento con ipilimumab, lo que es coherente con su mecanismo de acción. Se observó también un aumento medio en el porcentaje de los linfocitos T de memoria (CCR7+ CD45RA-) CD4+ y CD8+ centrales y un aumento más pequeño pero significativo en el porcentaje de linfocitos T CD8+ de memoria efectores (CCR7-CD45RA-) después del tratamiento con ipilimumab.

Eficacia y seguridad clínica

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Para obtener información adicional sobre la eficacia clínica y la seguridad asociada con las recomendaciones de administración de nivolumab cuando se administra como monoterapia después de la terapia de combinación con ipilimumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab.

Ensayos clínicos

Se ha demostrado una mejora en la supervivencia global (SG) de ipilimumab a la dosis recomendada de 3 mg/kg en pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) tratado previamente, en un estudio de Fase 3 (MDX010-20). Pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en el SNC, metástasis cerebrales activas, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B, hepatitis C no fueron incluidos en el ensayo clínico MDX010-20. Los ensayos clínicos excluyeron pacientes con un estatus ECOG > 1 y melanoma de mucosas. Los pacientes sin metástasis hepáticas que tenían una AST basal > 2,5 x LSN, pacientes con metástasis hepáticas que tenían una AST basal > 5 x LSN y pacientes con una bilirrubina total basal ≥ 3 x LSN, también fueron excluidos de dicho ensayo clínico.

Para pacientes con historia de enfermedad autoinmune, ver también la sección 4.4.

MDX010-20

En este estudio Fase 3, doble ciego, se incluyó a pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que habían recibido previamente tratamiento con regímenes que contenían uno o más de

los siguientes medicamentos: IL-2, dacarbacina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 3:1:1, para que recibieran ipilimumab 3 mg/kg + una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100), monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg o gp100 sola. Todos los pacientes tenían el tipo HLA-A2*0201; este tipo de HLA apoya la presentación inmunitaria de la gp100. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado basal de la mutación BRAF. Los pacientes recibieron ipilimumab cada 3 semanas durante 4 dosis según lo toleraran (tratamiento de inducción). Los pacientes con aumento aparente de la carga tumoral antes de completar el periodo de inducción continuaron el tratamiento de inducción si lo toleraban y tenían un buen estado funcional. La evaluación de la respuesta tumoral a ipilimumab se realizó aproximadamente en la Semana 12, después de completar el tratamiento de inducción.

Se ofreció tratamiento adicional con ipilimumab (re-tratamiento) a los pacientes que desarrollaron EP después de una respuesta clínica inicial (RP o RC) o después de EE (según los criterios de la OMS modificados) > 3 meses después de la primera valoración tumoral. El criterio de valoración principal fue la SG en el grupo de ipilimumab + gp100 frente al grupo de gp100. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la SG en el grupo de ipilimumab + gp100 frente al grupo de monoterapia con ipilimumab y en el grupo de monoterapia con ipilimumab frente al grupo de gp100.

Se asignó aleatoriamente tratamiento a un total de 676 pacientes: 137 en el grupo de monoterapia con ipilimumab, 403 en el grupo de ipilimumab + gp100 y 136 en el grupo de gp100 sola. La mayoría habían recibido las 4 dosis durante la inducción. Treinta y dos pacientes recibieron re-tratamiento: 8 en el grupo de monoterapia con ipilimumab, 23 en el grupo de ipilimumab + gp100 y 1 en el grupo de gp100. La duración del seguimiento llegó hasta 55 meses. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos. La mediana de edad era de 57 años. La mayoría (71-73%) de los pacientes tenían enfermedad en estadio M1c y el 37-40% de los pacientes tenían una lactato deshidrogenasa (LDH) elevada en el nivel basal. Un total de 77 pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales tratadas previamente.

Los regímenes con ipilimumab mostraron una ventaja estadísticamente significativa respecto al grupo control de gp100 en la SG. El cociente de riesgo (CR) para la comparación de la SG entre la monoterapia con ipilimumab y gp100 fue de 0,66 (IC del 95%: 0,51; 0,87; $p = 0,0026$).

Por análisis de subgrupos, el beneficio de la SG observado fue consistente dentro de la mayoría de los subgrupos de pacientes (estadio-M [metástasis], interleukina-2 previa, LDH a nivel basal, edad, sexo y el tipo y el número de tratamientos previos). Sin embargo, para mujeres por encima de 50 años de edad, los datos que soportan el beneficio sobre la SG del tratamiento con ipilimumab fueron limitados. Puesto que el análisis de los subgrupos incluye sólo un pequeño número de pacientes, no pueden extraerse conclusiones definitivas de estos datos.

En la Tabla 7 se presentan la mediana y las tasas estimadas de SG a 1 año y 2 años.

Tabla 7: Supervivencia global en el estudio MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediana Meses (IC del 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	6 meses (5,5; 8,7)
SG a 1 año % (IC del 95%)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
SG a 2 años % (IC del 95%)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a La vacuna peptídica gp100 es un control experimental.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, la mediana de SG fue de 22 meses y de 8 meses en los pacientes con EE y EP, respectivamente. En el momento de este análisis, no se habían alcanzado las medianas en los pacientes con RC o RP.

En los pacientes que precisaron re-tratamiento, la MTRG fue del 38% (3/8 pacientes) en el grupo de monoterapia con ipilimumab, y del 0% en el grupo de gp100. La tasa de control de la enfermedad

(TCE) (definida como RC+RP+EE) fue del 75% (6/8 pacientes), y 0%, respectivamente. Debido al número limitado de pacientes en estos análisis, no puede extraerse una conclusión definitiva sobre la eficacia del re-tratamiento con ipilimumab.

El desarrollo o el mantenimiento de actividad clínica después del tratamiento con ipilimumab fue similar con o sin el uso de corticoesteroides sistémicos.

CA184-169

Un estudio de Fase 3, doble ciego, incluyó pacientes con melanoma en estadio III o estadio IV irresecable previamente tratado o no tratado. Un total de 727 pacientes fueron aleatorizados, 362 recibieron ipilimumab 3 mg/kg y 365 recibieron ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis. En el grupo de ipilimumab 10 mg/kg, la mediana de SG (IC 95%) fue de 16 meses (11,63; 17,84) y en el grupo de ipilimumab 3 mg/kg la mediana de SG (IC 95%) fue de 12 meses (9,86; 13,27). La supervivencia global comparada entre los grupos ipilimumab 10 mg/kg y 3 mg/kg mostró HR = 0,84 (IC 95%: 0,70; 0,99; valor P = 0,04). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg (HR 0,89 con un IC del 95% de 0,76; 1,04 y valor P de prueba del rango logarítmico = 0,1548). La MTRG fue similar en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg. La MTRG en el grupo de 10 mg/kg fue del 15,3% (IC del 95%: 11,8; 19,5) y en el grupo de 3 mg/kg fue del 12,2% (IC del 95%: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg se asoció con mayores tasas de efectos adversos en comparación con la dosis de 3 mg/kg. Las frecuencias de reacciones adversas graves en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg fueron del 37% y 18%, siendo las 3 reacciones adversas graves más comunes diarrea (10,7% frente a 5,5%), colitis (8,0 frente a 3,0%) e hipofisitis (4,4% vs 1,9%). Los acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg ocurrieron en 31% y 19% de los pacientes, con acontecimientos adversos que condujeron a la muerte en 4 y 2 pacientes, respectivamente.

En la dosis recomendada de 3 mg/kg, la mediana de SG fue similar en el subgrupo de mujeres \geq 50 años de edad en comparación con la población general: (11,40 frente a 11,53 meses). La mediana de SG en el subgrupo con metástasis cerebrales al inicio fue de 5,67 meses a la dosis recomendada de 3 mg/kg.

Otros estudios

La SG con ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia en un grupo de pacientes naïve a quimioterapia de los ensayos Fase 2 y Fase 3 (N = 78; randomizados) y en pacientes naïve a cualquier tratamiento, en dos estudios observacionales retrospectivos (N = 273 y N = 157) fue generalmente consistente. En los dos estudios observacionales, el 12,1% y 33,1% de los pacientes tuvieron metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de melanoma avanzado. La mediana de SG y la tasa estimada de supervivencia a 1, 2, 3 y 4 años se presentan en la tabla 8. La tasa estimada de supervivencia a 1, 2 y 3 años para un grupo de pacientes naïve a quimioterapia (N = 78) de los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 fue de 54,1% (IC 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (IC 95%: 20,7 - 42,9) y 23,7% (IC 95%: 14,3 - 34,4) respectivamente.

Tabla 8: Supervivencia global en estudios observacionales

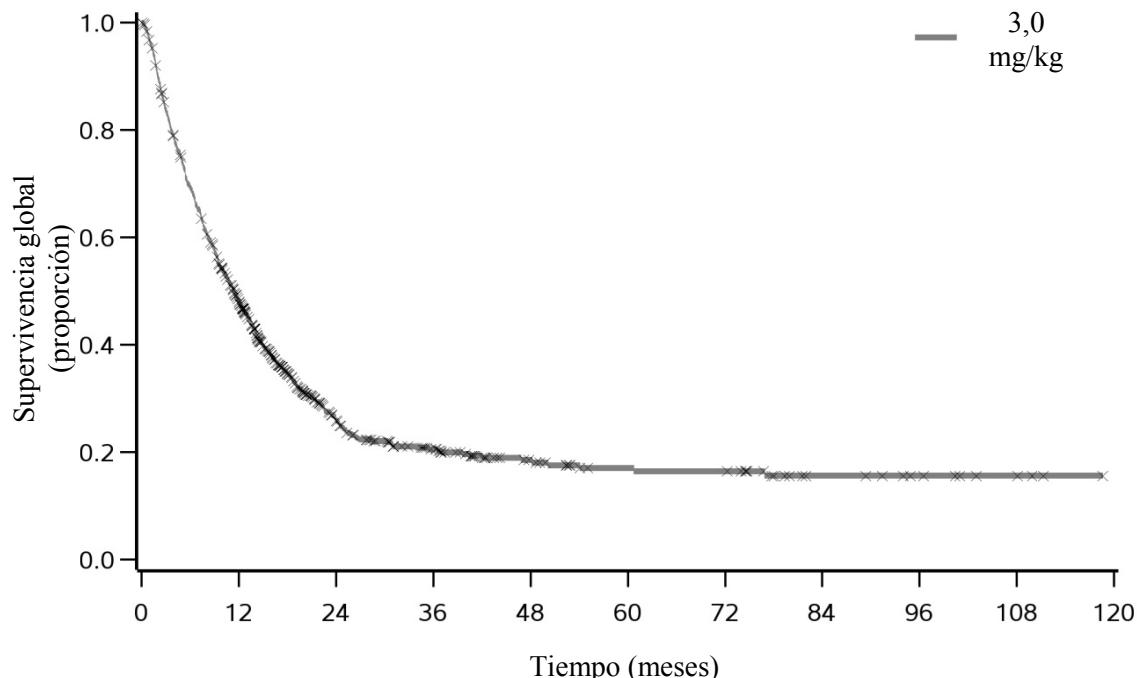
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Mediana de SG (IC del 95%)	14 meses (12,8; 18,7)	10 meses (7,0; 12,8)
SG a 1 año % (IC del 95%)	59% (52,5; 64,3)	44% (35,5; 51,4)
SG a 2 años % (IC del 95%)	39% (33,1; 44,8)	26% (18,9; 33,3)
SG a 3 años % (IC del 95%)	31% (25,5; 36,7)	22% (15,5; 29,2)
SG a 4 años % (IC del 95%)	26% (20,4; 31,3)	22% (15,5; 29,2)

En el estudio CA184332, los pacientes con metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 7 meses (IC 95%: 5,06 - 12,81) y los pacientes sin metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 14,1 meses (IC 95%: 9,96 - No estimada).

En el estudio CA184338, los pacientes con metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 6,3 meses (IC 95%: 3,2 - 12,0) y los pacientes sin metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 17,7 meses (IC 95%: 13,6 - 12,1).

El beneficio en la supervivencia a largo plazo del tratamiento con ipilimumab (a 3mg/kg) se demuestra mediante un análisis de datos agrupados de SG de ensayos clínicos en pacientes tratados previamente y pacientes naive con melanoma avanzado (N = 965). La curva de SG de Kaplan-Meier muestra una meseta alrededor del comienzo del año 3 (tasa de SG = 21% [IC 95%:17 - 24]) que se prolonga hasta los 10 años de seguimiento en algunos pacientes (ver Figura 1).

Figura 1: Supervivencia global con ipilimumab 3 mg/kg en un análisis agrupado



Nº a Riesgo											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Ensayo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab en combinación con nivolumab o nivolumab en monoterapia frente a ipilimumab en monoterapia (CA209067)

La seguridad y eficacia de ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209067). Se evaluaron las diferencias entre los dos grupos que contienen nivolumab. El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma irresecable confirmado en Estadio III o Estadio IV. El estado funcional ECOG de los pacientes fue de 0 ó 1. Fueron elegibles los pacientes que no habían recibido tratamiento anticánceroso sistémico previo para melanoma irresecable o metastásico. Se permitió el tratamiento adyuvante o neoadyuvante si se completaba al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular/uveal, o metástasis cerebral o leptomeníngea activas fueron excluidos de este ensayo.

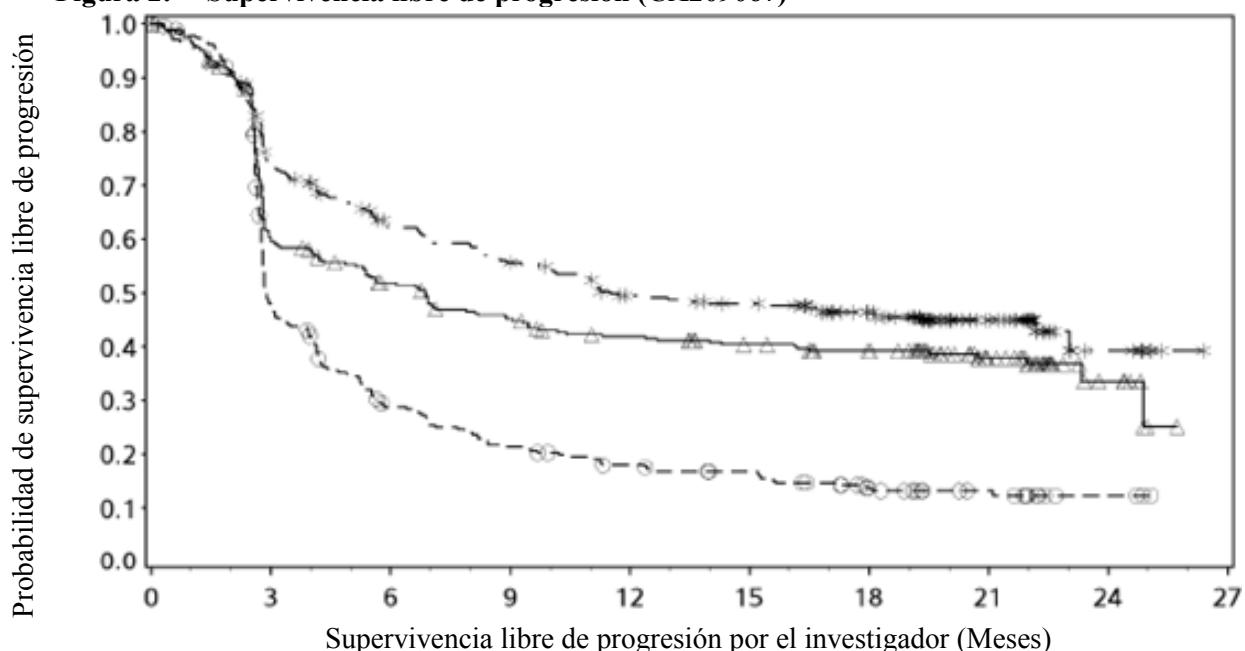
Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el brazo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrados de forma intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas. Los pacientes en el brazo de nivolumab en monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Los pacientes en el brazo comparador recibieron ipilimumab 3 mg/kg y placebo de nivolumab administrados de forma

intravenosa cada 3 semanas, durante 4 dosis seguido de placebo cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expresión en la membrana celular del tumor), el estado BRAF y el estadio M según el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas posteriormente. Las variables coprincipales fueron la supervivencia libre de progresión y la SG. La TRO y la duración de la respuesta también se evaluaron.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los pacientes tenían un Estadio IV de la enfermedad según el AJCC (93%); un 58% tenían la enfermedad en estadio M1c en el momento de incorporarse al ensayo. El veintidós por ciento de los pacientes había recibido tratamiento adyuvante previo. El treinta y dos por ciento de los pacientes tenía melanoma con mutación BRAF positiva; el 26,5% de los pacientes tenía $\geq 5\%$ de expresión de PD-L1 en la membrana celular del tumor. El cuatro por ciento de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 36% de los pacientes tenía un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo. Entre los pacientes con expresión de PD-L1 cuantificable en el tumor, la distribución de pacientes fue similar en los tres grupos de tratamiento. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Los resultados de SLP (con un seguimiento mínimo de 18 meses) se muestran en la Figura 2 (toda la población aleatorizada), Figura 3 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 4 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (CA209067)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab + Ipilimumab	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumab	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumab	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- - * - - - Nivolumab+ipilimumab (eventos: 161/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,90; 22,18).
Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55)

—Δ— Nivolumab (eventos: 183/316), mediana e IC 95%: 6,87 (4,34; 9,46).
Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47)

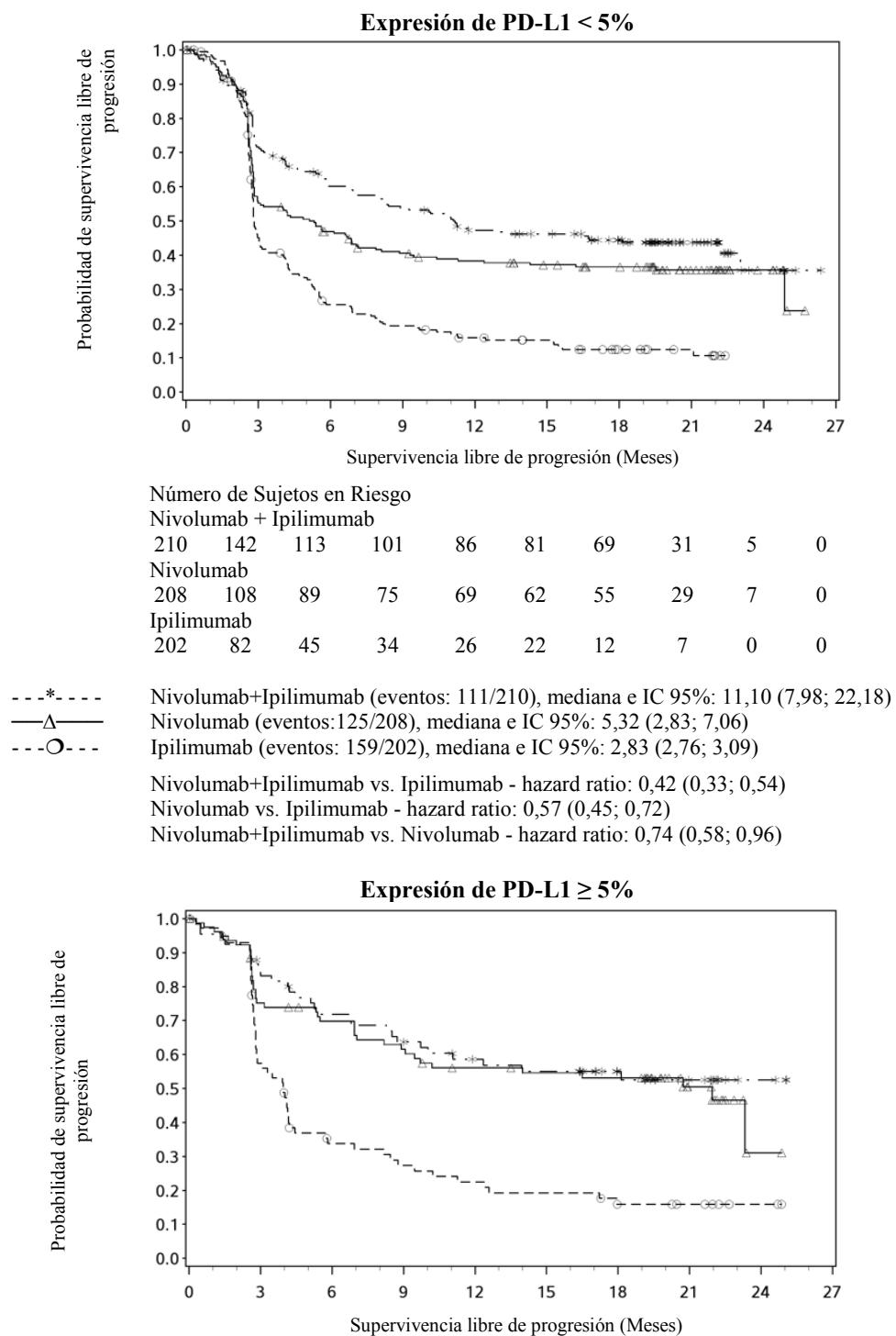
- - -○- - - Ipilimumab (eventos: 245/315), mediana e IC 95% 2,89 (2,79; 3,42).
Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 99,5%): 0,42 (0,32; 0,56); valor -p: < 0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 99,5%): 0,55 (0,42; 0,73); valor-p: < 0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (análisis descriptivo) - HR (IC 95%): 0,76 (0,62; 0,95)

Figura 3: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD L1: cut off del 5% (CA209067)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab + Ipilimumab

68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
Nivolumab									
80	57	51	45	39	37	36	16	1	0

Ipilimumab

75	40	21	17	14	12	8	6	2	0
----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Nivolumab+Ipilimumab (eventos: 29/68), mediana e IC 95%: N.A. (9,72; N.A.)

——Δ——

Nivolumab (eventos: 38/80), mediana e IC 95%: 21,95 (8,90; N.A.)

---○---

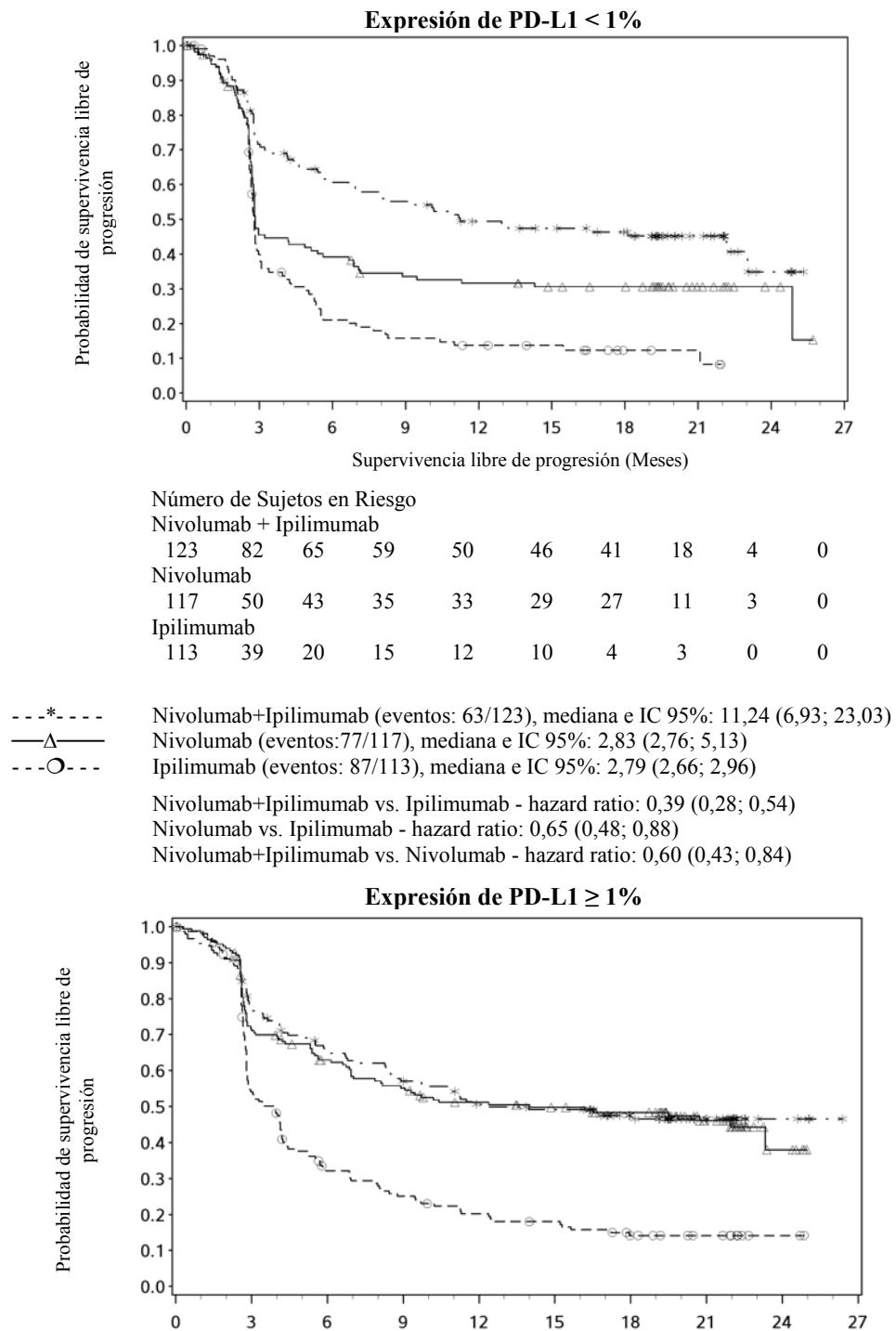
Ipilimumab (eventos: 57/75), mediana e IC 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

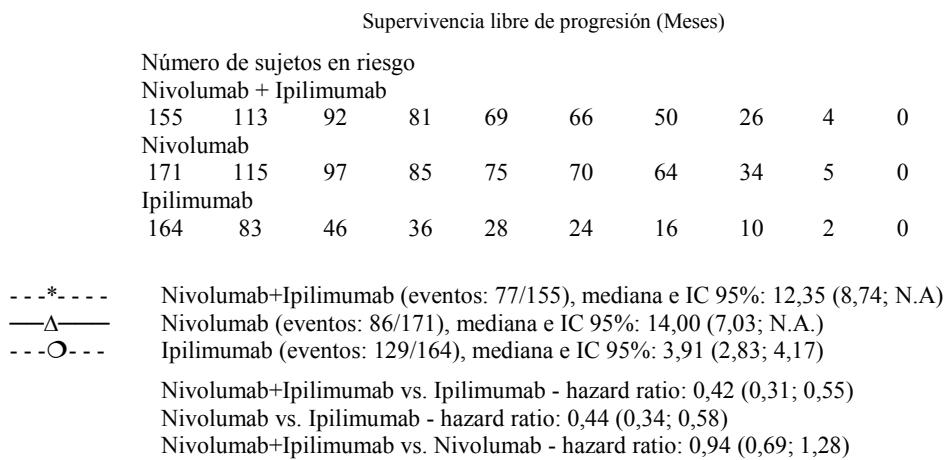
Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,35 (0,22; 0,55)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,41 (0,27; 0,62)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0,87 (0,54; 1,41)

Figura 4: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD L1: cut off del 1% (CA209067)

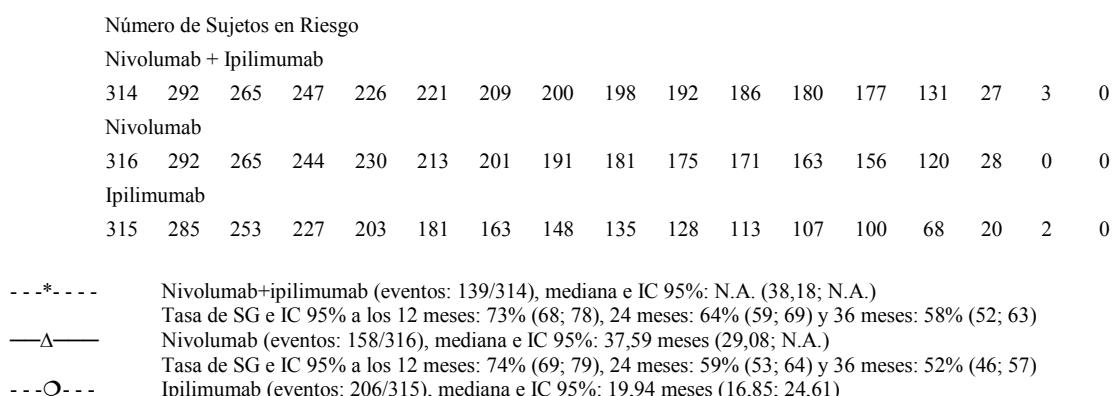
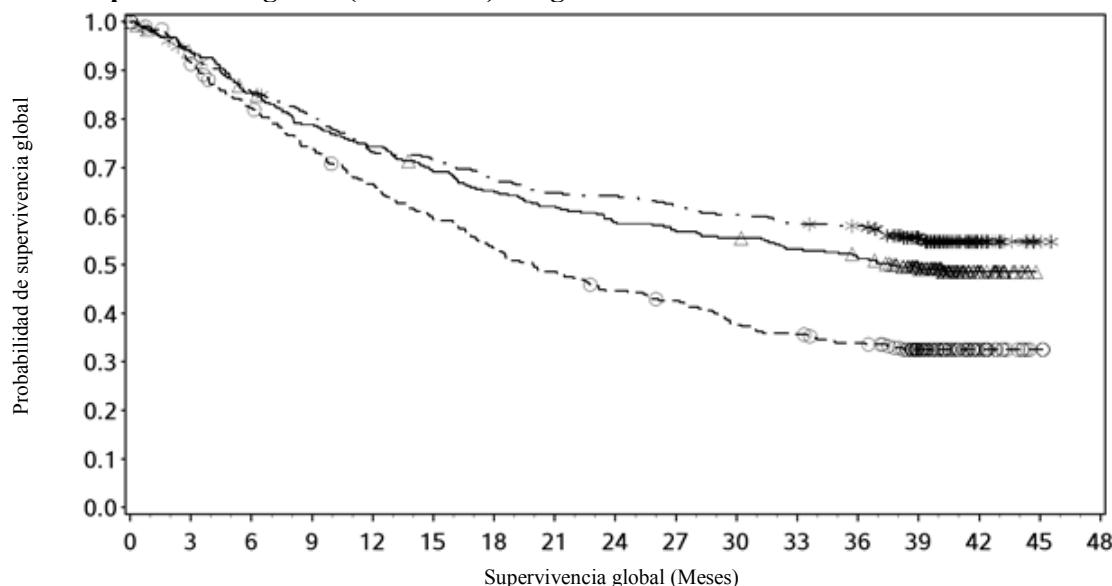




El análisis final de SG se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 28 meses. Los resultados de SG en un análisis adicional realizado con un seguimiento mínimo de 36 meses muestran resultados consistentes con el análisis original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor) y Tabla 9 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores recibidos. El 31,8%, 44,3% y el 62,2% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 14,6%, 29,1% y 44,1% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 5 Supervivencia global (CA209067) - Seguimiento mínimo de 36 meses



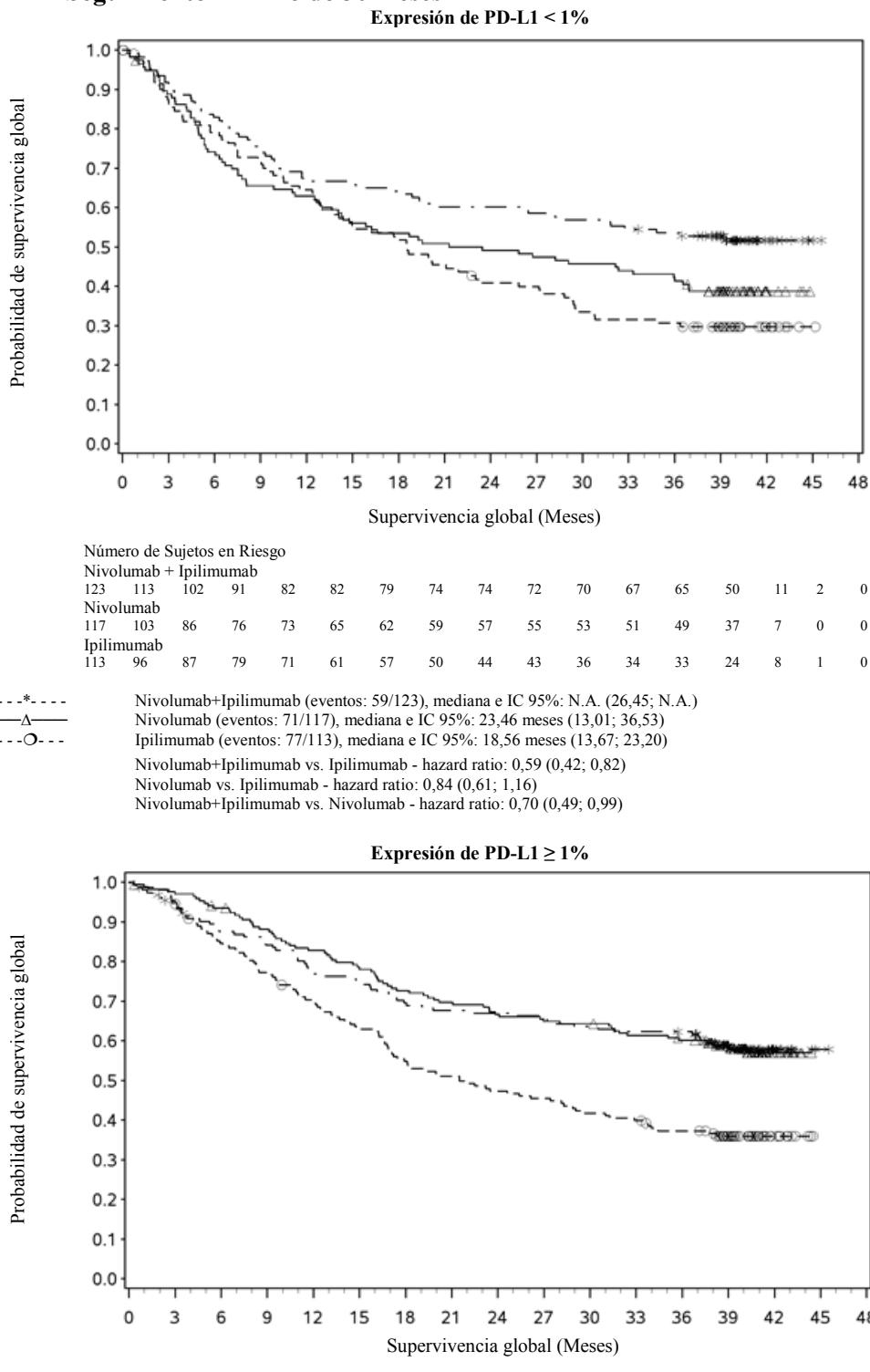
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50) y 36 meses: 34% (29; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 95%): 0,55 (0,45; 0,69); valor-p: <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 95%): 0,65 (0,53; 0,80); valor-p: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (análisis descriptivo) - HR (IC 95%): 0,85 (0,68; 1,07)

Figura 6: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067)- Seguimiento mínimo de 36 meses



---*--- Nivolumab+Ipilimumab (eventos: 63/155), mediana e IC 95%: N.A. (39,06; N.A.)
 —△— Nivolumab (eventos: 71/171), mediana e IC 95% N.A. (40,21; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (eventos: 103/164), mediana e IC 95%: 21,49 meses (16,85; 29,08)

 Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,55 (0,40; 0,75)
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,54 (0,40; 0,73)
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 1,02 (0,73; 1,43)

Tabla 9: Resumen de supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% - CA209067 – Seguimiento mínimo de 36 meses

Expresión de PD-L1 en el tumor	n	nivolumab+ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	n	ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
		nivolumab Mediana de SG (IC 95%)		ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	
<5%	210	NA (32,72, NA)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NA (39,06, NA)	75	28,88 (18,10; NA)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab Mediana de SG (IC 95%)		ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	208	35,94 (23,06, NA)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NA (35,75; NA)	75	28,88 (18,10; NA)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)		nivolumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	210	NA (32,72; NA)	208	35,94 (23,06; NA)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NA (39,06; NA)	80	NA (35,75; NA)	0,99 (0,59; 1,67)

NA = no alcanzado

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 28 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab+ ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Respuesta objetiva			
(IC 95%)	185 (59%) (53,3; 64,4)	141 (45%) (39,1; 50,3)	60 (19%) (14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,50 (IC 99,5%) (3,81; 11,08.)	3,54 (2,10; 5,95)	
Respuesta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Respuesta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Enfermedad estable (EE)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duración de la respuesta			
Mediana (rango), meses	No alcanzada (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporción ≥12 meses en duración	64%	70%	53%
Proporción ≥24 meses en duración	50%	49%	32%
TRO (IC 95%) según expresión de PD-L1 en el tumor			
<5%	56% (49,2; 63,0) n=210	42% (35,5; 49,3) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥5%	74% (61,4; 83,5) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
<1%	55% (45,2; 63,5) n=123	35% (26,5; 44,4) n=117	19% (11,9; 27,0) n=113
≥1%	65% (57,1; 72,6) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	19% (13,2; 25,7) n=164

“+” indica una observación censurada.

Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP y SG y una mayor TRO comparado con ipilimumab sólo. Los resultados observados de SLP a los 18 meses de seguimiento y resultados de TRO y SG a los 28 meses de seguimiento fueron consistentemente demostrados en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el nivel basal del estado funcional ECOG, estado BRAF, estadio M, edad, antecedentes de metástasis cerebral y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 36 meses.

Entre los 128 pacientes que interrumpieron ipilimumab en combinación con nivolumab debido a una reacción adversa después de 18 meses de seguimiento, la mediana de SLP fue de 16,7 meses (IC 95%: 10,2; NA). Entre los 131 pacientes que interrumpieron la combinación debido a una reacción adversa después de 28 meses de seguimiento, la TRO fue de 71% (93/131) con 20% (26/131) alcanzando una respuesta completa y no se alcanzó la mediana de SG.

Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas de respuesta objetiva que ipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Las TRO fueron mayores para la combinación de nivolumab e ipilimumab con respecto a nivolumab en monoterapia en todos los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor (Tabla 9) después de 28 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 28 meses de seguimiento la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor ≥5% no se alcanzó (rango: 0⁺-31,6⁺) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango: 2,8-30,6⁺) en el brazo de nivolumab en monoterapia y no se alcanzó (rango: 1,4-30,6⁺) en el brazo de ipilimumab. Cuando la expresión de PD-L1 en el tumor fue <5%, la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 0⁺-33,3⁺) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango 0⁺-32,3⁺) en el brazo de nivolumab en monoterapia y de 18,2 meses (rango 0,0⁺-31,5⁺) en el brazo de ipilimumab en monoterapia.

No se puede establecer un límite claro de la expresión de PD-L1 a la hora de considerar los objetivos relevantes de respuesta tumoral, SLP y SG. Los resultados de un análisis exploratorio multivariante identificaron características tanto del paciente como del tumor (estado funcional ECOG, estadio M, LDH en estado basal, estado de la mutación BRAF, estado PD-L1 y género) que podrían contribuir al resultado de supervivencia.

Eficacia según el estado BRAF: Después de 18 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una mediana de SLP de 15,5 meses (IC 95%: 8,0; NA) y 11,3 meses (IC 95%: 8,3; 22,2), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 2,8; 9,3) y 7,1 meses (IC 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Después de 28 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una TRO de 67,6% (IC 95%: 57,7; 76,6; n = 102) y 54,7% (IC 95%: 47,8; 61,5; n = 212), mientras que los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una TRO de 36,7% (IC 95%: 27,2; 47,1; n = 98) y 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; n = 218), respectivamente. Después de 28 meses de seguimiento, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos con nivolumab independientemente del estado BRAF. Los HRs de SG para ipilimumab en combinación con nivolumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,71 (IC 95%: 0,45; 1,13) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,97 (IC 95%: 0,74; 1,28) para los pacientes BRAF wild-type.

Estudio aleatorizado de fase 2 de ipilimumab en combinación con nivolumab e ipilimumab (CA209069)

El ensayo CA209069 fue un ensayo de Fase 2, aleatorizado, doble ciego que comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab con ipilimumab solo, en 142 pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el brazo de combinación (n = 72) versus 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el brazo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Población pediátrica

El estudio CA184070 fue un estudio multicéntrico de Fase 1, abierto, dosis escalonada de ipilimumab en pacientes pediátricos de ≥ 1 a ≤ 21 años con tumores malignos sólidos medibles/evaluables, intratables, recidivantes o refractarios sin una opción curativa con tratamiento estándar. El estudio incluyó 13 pacientes < 12 años y 20 pacientes ≥ 12 años. Ipilimumab se administró cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas siempre en ausencia de toxicidad limitante de la dosis (TLD) y progresión de la enfermedad. Los objetivos primarios finales fueron seguridad y farmacocinética. De los pacientes de 12 años y mayores con melanoma avanzado, se administró ipilimumab 5 mg/kg a tres pacientes y se administró ipilimumab 10 mg/kg a dos pacientes. La estabilización de la enfermedad se logró en dos pacientes a la dosis de ipilimumab 5 mg/kg, uno con una duración de > 22 meses.

El estudio CA184178 fue un estudio de fase 2 no aleatorizado, multicéntrico, abierto, en pacientes adolescentes de 12 a < 18 años con melanoma maligno en estadio III o estadio IV sin tratamiento previo o no tratado. Ipilimumab se administró cada 3 semanas por 4 dosis. La variable principal de eficacia fue la tasa de supervivencia a 1 año. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la mejor tasa de supervivencia global (MTSG), enfermedad estable (EE), tasa de control de la enfermedad (TCE) y supervivencia libre de progresión (SLP) basados en los criterios de mOMS y determinados por la evaluación del investigador. La supervivencia global (SG) también se evaluó. La evaluación del tumor se realizó en la semana 12. Todos los pacientes fueron controlados durante al menos 1 año. Se administró ipilimumab 3 mg/kg a cuatro pacientes y se administró ipilimumab 10 mg/kg a ocho pacientes. La mayoría de los pacientes eran varones (58%) y blancos (92%). La mediana de edad era de 15 años. La estabilidad de la enfermedad se logró durante 260 días en un paciente con ipilimumab 3 mg/kg y aproximadamente 14 meses en un paciente con ipilimumab 10 mg/kg. Dos pacientes tratados con ipilimumab 10 mg/kg experimentaron una respuesta parcial, uno de los cuales

fue una respuesta duradera durante más de 1 año. Los resultados de eficacia adicionales se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia en CA184178		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 4	Ipilimumab 10 mg/kg n = 8
1-año SG (%) (IC 95%)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
MTSG(%) (IC 95%)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
EE (n/N) ^a	1/4	1/8
TCE (%) (IC 95%)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediana Supervivencia libre de Progresión (meses) (IC del 95%)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Mediana Supervivencia Global (meses) (IC del 95%)	18,2 (8,9; 18,2)	No alcanzada (5,2; NE)

^a NE= no estimable

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de ipilimumab en 785 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/kg administradas una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se observó que la $C_{\text{máx}}$, la C_{min} y el AUC de ipilimumab eran proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis examinado. Con la administración repetida de ipilimumab cada 3 semanas, se observó que la eliminación no variaba con el tiempo y se observó una acumulación sistémica mínima, apreciable por un índice de acumulación de 1,5 veces o menor. Se alcanzó el estado estacionario de ipilimumab con la tercera dosis. De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, se obtuvieron los siguientes parámetros medios (porcentaje del coeficiente de variación) para ipilimumab: semivida terminal de 15,4 días (34,4%); eliminación sistémica de 16,8 ml/h (38,1%); y volumen de distribución en el estado estacionario de 7,47 l (10,1%). La media (porcentaje del coeficiente de variación) de la C_{min} de ipilimumab alcanzada en el estado estacionario con un régimen de inducción de 3 mg/kg fue de 19,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (74,6%).

La eliminación de ipilimumab aumentó con el aumento del peso corporal y con el aumento de la LDH en el nivel basal; sin embargo, no se necesita ajuste de la dosis en caso de elevación de la LDH o mayor peso corporal si la administración se realiza de acuerdo con una pauta de mg/kg. El aclaramiento no se vio afectado por la edad (rango de 23-88 años), el sexo, el uso simultáneo de budesonida, o dacarbacina, el estado funcional, el estado de HLA-A2*0201, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal, el estado de inmunogenicidad positiva y el tratamiento antineoplásico previo. No se examinó el efecto de la raza, porque había datos insuficientes en grupos étnicos no caucásicos. No se han realizado estudios controlados para evaluar la farmacocinética de ipilimumab en la población pediátrica o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En base a un análisis de respuesta a la exposición al medicamento en 497 pacientes con melanoma avanzado, la SG fue independiente del tratamiento antineoplásico sistémico previo y se incrementó con concentraciones plasmáticas de ipilimumab C_{min} más altas.

Yervoy en combinación con nivolumab: cuando ipilimumab 3 mg/kg se administró en combinación con nivolumab 1 mg/kg, no hubo efecto de nivolumab sobre el CL de ipilimumab.

Cuando se administró en combinación, no hubo efecto de los anticuerpos anti ipilimumab sobre el CL de ipilimumab.

Insuficiencia renal

En el análisis de datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal preexistente leve y moderada no tuvo influencia en la

eliminación de ipilimumab. Los datos clínicos y farmacocinéticos con insuficiencia renal preexistente grave son limitados; no puede determinarse la potencial necesidad de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

En el análisis de datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia hepática preexistente leve no tuvo influencia en la eliminación de ipilimumab. Los datos clínicos y farmacocinéticos con insuficiencia hepática preexistente moderada son limitados; no puede determinarse la potencial necesidad de ajuste de dosis. En los ensayos clínicos no se identificaron pacientes con insuficiencia hepática preexistente grave.

Población pediátrica

Basado en un análisis farmacocinético de la población con los datos disponibles agrupados de 565 pacientes de 4 estudios de fase 2 en adultos (N = 521) y 2 estudios pediátricos (N = 44), el aclaramiento de ipilimumab aumentó al aumentar el peso corporal a nivel basal. La edad (2-87 años) no tuvo un efecto clínicamente importante en el aclaramiento de ipilimumab. La media geométrica estimada del aclaramiento (AC) es de 8,72 ml/h en pacientes adolescentes con edades ≥ 12 a < 18 años. Las exposiciones en adolescentes son comparables con las de los adultos que reciben la misma dosis de mg/kg. Basado en la simulación en adultos y pediátricos, se logra una exposición comparable en adultos y pediátricos a la dosis recomendada de 3 mg/kg cada 3 semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicología a dosis repetidas intravenosas en monos, ipilimumab fue generalmente bien tolerado. Se observaron reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario con poca frecuencia (~3%) e incluyeron colitis (que produjo una única muerte), dermatitis y reacción a la perfusión (posiblemente debida a la liberación aguda de citoquinas debido a un ritmo de inyección rápido). En un estudio se vio una disminución en el peso de la glándula tiroides y los testículos sin acompañamiento de hallazgos histopatológicos; se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los efectos de ipilimumab en el desarrollo pre y posnatal fueron investigados en un estudio en monos cynomolgus. Monas embarazadas recibieron ipilimumab cada 3 semanas desde el comienzo de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de exposición (AUC) similares o mayores a aquellos asociados a la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab. No se detectaron reacciones adversas sobre la reproducción relacionadas con el tratamiento durante los dos primeros trimestres del embarazo. Al comenzar el tercer trimestre, ambos grupos de ipilimumab experimentaron mayores tasas de abortos, pérdidas en el parto, partos prematuros (con el correspondiente peso bajo al nacer) y mortalidad infantil comparada con el grupo control de animales; estos hallazgos fueron dosis dependientes. Adicionalmente, se identificó el desarrollo de anormalidades externas o viscerales en el sistema urogenital de 2 crías expuestas en el útero a ipilimumab. Una cría hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón y uréter izquierdos y una cría macho tuvo un uréter sin perforar asociado a obstrucción urinaria y edema subcutáneo escrotal. La relación de estas malformaciones con el tratamiento no está clara.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de ipilimumab. No se han realizado estudios de fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tris hidrocloruro (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol hidrocloruro)
Cloruro sódico
Manitol (E421)
Ácido pentético (ácido dietilenetriaminopentaacético)

Polisorbato 80
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debería perfundir o diluir y perfundir inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso del concentrado no diluido o diluido (entre 1 y 4 mg/ml) durante 24 horas a 25°C y de 2°C a 8°C. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida) se puede conservar hasta 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) o a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo revestida) y un precinto desechable (aluminio). Envase con 1 vial.

40 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo revestida) y un precinto desechable (aluminio). Envase con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación debe ser realizada por personal formado de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente con respecto a la asepsia.

Cálculo de la dosis:

La dosis prescrita para el paciente se indica en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcule la dosis total a administrar. Se puede necesitar más de un vial de YERVOY concentrado para dar la dosis total al paciente.

- Cada vial de 10 ml de YERVOY concentrado contiene 50 mg de ipilimumab; cada vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.
- Dosis total de ipilimumab en mg = el peso del paciente en kg × la dosis prescrita en mg/kg.
- Volumen de YERVOY concentrado para preparar la dosis (ml) = dosis total en mg, dividida por 5 (la concentración del concentrado estéril de YERVOY es de 5 mg/ml).

Preparación de la perfusión:

Asegúrese de realizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

YERVOY puede utilizarse para administración intravenosa ya sea:

- sin dilución, después de la transferencia a un recipiente de perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada;
- o
- después de diluir hasta 5 veces el volumen original del concentrado (hasta 4 partes de diluyente por 1 parte de concentrado). La concentración final debería ir de 1 a 4 mg/ml. Para diluir el concentrado de YERVOY, puede utilizar:
 - solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%); o
 - solución inyectable de glucosa, 50 mg/ml (5%)

PASO 1

- Deje reposar el número adecuado de viales de YERVOY a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccione el concentrado de YERVOY por si tiene partículas o cambios de color. El concentrado de YERVOY es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo pálido, que puede contener algunas (pocas) partículas. No lo utilice si hay una cantidad inusual de partículas y signos de cambio de color.
- Extraiga el volumen necesario de YERVOY concentrado utilizando una jeringa estéril adecuada.

PASO 2

- Transfiera el concentrado a un frasco de vidrio estéril, evacuado o una bolsa para tratamientos intravenosos (de PVC o sin PVC).
- Si procede, diluya con el volumen necesario de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado también se puede transferir directamente a una bolsa precargada que contiene el volumen apropiado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a 50 mg/ml (5%). Mezcle suavemente la perfusión mediante rotación manual.

Administración:

La perfusión de YERVOY no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

Administre la perfusión de YERVOY por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 90 minutos.

La perfusión de YERVOY no se debe administrar al mismo tiempo por la misma vía intravenosa con otros agentes. Utilice una vía de perfusión separada para la perfusión.

Utilice un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

La perfusión de YERVOY es compatible con:

- Equipos de perfusión de PVC
- Filtros en línea de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) y nylon (0,2 µm)

Irrigue la vía con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) al final de la perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/698/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/julio/2011

Fecha de la última renovación: 21/abril/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

14/06/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>