

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 (IgG1 κ) 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 está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

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

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.

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 acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis (ver Tablas 1A, 1B y la sección 4.4).

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 la reducción de las dosis.

Las directrices para la suspensión permanente del tratamiento o la suspensión de dosis se describen en las Tablas 1A y 1B. En la sección 4.4 se describen instrucciones detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Tabla 1A Cuándo suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY	
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 v3^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 ó 4
Hepáticas: Elevaciones intensas de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total o síntomas de hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none">▪ AST o ALT > 8 x LSN o▪ Bilirrubina total > 5 x LSN
Piel: Erupción cutánea potencialmente mortal (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica) o prurito generalizado intenso 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 ó 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 ≥ 3▪ 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 3.0 (NCI-CTCAE v3).

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 ó 4) controlados con tratamiento hormonal sustitutivo pueden continuar en tratamiento.

LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 1B Cuándo suspender una dosis de YERVOY	
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 de leves a moderadas</u>	Acción
Gastrointestinales: Diarrea moderada o colitis, que no se controlan con manejo médico o que persisten (5-7 días) o recurrentes	<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). 2. Si se ha producido la resolución, reanudar el tratamiento^d. 3. Si no se produce la resolución, continuar con la suspensión de las dosis hasta la resolución y después reanudar el tratamiento^d. 4. Suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY si no se resuelve hasta Grado 1 o Grado 0 o se vuelve al nivel basal.
Hepáticas: Elevaciones moderadas de los niveles de transaminasas (AST o ALT > 5 a ≤ 8 x LSN) o de la bilirrubina total (> 3 a ≤ 5 x LSN)	
Piel: Erupción cutánea de moderada a grave (Grado 3) ^b o prurito generalizado/intenso independientemente de la etiología	
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	
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 3.0 (NCI-CTCAE v3).

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.

LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de YERVOY en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. YERVOY no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

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 de esta población, 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 a los resultados farmacocinéticos, en esta población, no son necesarios ajustes específicos de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). YERVOY se debe administrar con precaución en pacientes con niveles de transaminasas ≥ 5 x LSN o niveles de bilirrubina > 3 x 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.

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

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 deben considerarse inflamatorias y relacionadas con ipilimumab. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales.

Corticosteroides sistémicos a dosis altas con o sin tratamiento inmunosupresor adicional podrían ser necesarios para el manejo de las reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario. A continuación se describen las directrices de manejo específicas de ipilimumab para las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

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 (irreseccable 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 manejo para la diarrea o la colitis con demostración o sospecha de relación con el sistema inmunitario se basan en la gravedad de los signos (según la clasificación por grados de gravedad de los CTCAE del NCI, v3). Los pacientes con diarrea de leve a moderada (de Grado 1 ó 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, debe suspenderse la dosis programada de ipilimumab y debe iniciarse 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 definitivamente en pacientes con diarrea o colitis graves (Grado 3 ó 4) (ver sección 4.2) y el tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis elevadas debería iniciarse inmediatamente. (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 debe utilizarse infliximab si se sospecha perforación gastrointestinal o sepsis (ver el Resumen de Características del Producto de infliximab).

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

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. Biopsias hepáticas de pacientes con hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario mostraron evidencias de inflamación aguda (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

En pacientes con elevación de la AST o la ALT en un rango de $> 5 \leq 8 \times \text{LSN}$ o de la bilirrubina total en un rango de $> 3 \leq 5 \times \text{LSN}$ con sospecha de relación con ipilimumab, se debe suspender la dosis programada de ipilimumab y deben vigilarse las PFH hasta la resolución. Después de que hayan

mejorado los niveles de las PFHs (AST y $ALT \leq 5 \times LSN$ y de la bilirrubina total $\leq 3 \times LSN$), se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

En pacientes con elevaciones de la AST o la $ALT > 8 \times LSN$ o bilirrubina $> 5 \times LSN$ con sospecha de relación con ipilimumab, el tratamiento se debe interrumpir definitivamente (ver sección 4.2) y el tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg al día o equivalente) debe iniciarse inmediatamente. 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 inmunosupresor 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).

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 (incluyendo casos mortales) y síndrome DRESS, una reacción al medicamento 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.

Se debe actuar con precaución, cuando se considere la utilización de YERVOY en un paciente que previamente haya experimentado, reacciones adversas cutáneas graves o que **sean potencialmente mortales** en un tratamiento previo contra el cáncer que estimule el sistema inmunitario.

La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab fueron fundamentalmente leves o moderados (Grado 1 ó 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 manejar de acuerdo con su gravedad. Los pacientes con una reacción adversa cutánea de leve a moderada (Grado 1 ó 2) pueden seguir en tratamiento con ipilimumab junto con tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos). En el caso de erupción o prurito de leve a moderado que persiste durante 1 a 2 semanas y no mejora con los corticoesteroides tópicos, el tratamiento con corticoesteroides orales (p. ej., prednisona 1 mg/kg una vez al día o equivalente) podría iniciarse.

En pacientes con una reacción adversa cutánea grave (Grado 3), debe suspenderse 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 el tratamiento sistémico con corticoesteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día) debería iniciarse inmediatamente 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.

Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

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 definitivamente en pacientes con neuropatía sensitiva grave (Grado 3 ó 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 el tratamiento con corticoesteroides intravenosos (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día) debería iniciarse inmediatamente.

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

Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

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 debe pensar en investigarlo mediante evaluaciones de laboratorio y de imagen. La evaluación de los resultados de laboratorio para estudiar la función endocrina puede hacerse 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.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

En pacientes tratados con monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales, presuntamente están relacionados 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 (ver sección 4.8). 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 ó 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, deben considerarse medicamento indicados los colirios con corticoesteroides tópicos.

Poblaciones especiales

Pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en SNC, y con metástasis cerebrales activas no fueron incluidos en el ensayo clínico pivotal (ver sección 5.1).

Reacción a la perfusión

Existen informes aislados de reacciones graves a la perfusión en ensayos clínicos. En caso de una reacción grave a la perfusión, se debe suspender la perfusión de ipilimumab y se debe administrar un tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones de leves a moderadas a la perfusión pueden recibir ipilimumab bajo una vigilancia estrecha. Podría considerarse la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Pacientes con enfermedad autoinmune

Los pacientes con historia de enfermedad autoinmune (distinta de vitiligo 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 combinada con vemurafenib

En un ensayo clínico de Fase 1, se notificaron elevaciones asintomáticas de Grado 3 de transaminasas (ALT/AST > 5 × ULN) y de bilirrubina (bilirrubina total > 3 × 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.

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 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 naive 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 este medicamento.

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 cynomologus 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, debe tomarse 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

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 ó 2). Se suspendió el tratamiento con ipilimumab por reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

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 2.

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 ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). 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 naive a quimioterapia en ensayos de Fase 2 y Fase 3 (N = 75; tratados) y pacientes naive a cualquier tratamiento en dos estudios observacionales retrospectivos (N = 273 y N = 157) fue similar al perfil de seguridad de los pacientes con melanoma avanzado previamente tratados.

Tabla 2: 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
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
No conocida	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	insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo ^b infiltración

frecuentes	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 hepatobiliares	
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, vitiligo, 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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgias, mialgias, 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 ^d , elevación de la bilirrubina sanguínea, pérdida de peso
Poco frecuentes	elevación de la gamma-glutamil transferasa ^d en sangre, elevación de la creatinina sanguínea, aumento 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 2 en pacientes que recibieron otras dosis (ya fueran < 0 > 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, epiescleritis, 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.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Excepto cuando se indique otra cosa, los datos de las siguientes reacciones adversas seleccionadas se basan en pacientes que recibieron monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) o bien ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp 100 (n = 380) en un estudio de Fase 3 de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) (MDX010-20, ver sección 5.1). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones gastrointestinales graves relacionados 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 gp 100.

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 ó 4) o colitis grave (de Grado 3 ó 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 neutrofilica.

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a hepatotoxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario. Se ha comunicado 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 Grado en el 1% y el 2% de los pacientes, respectivamente. No hubo informes de elevación grave de AST o ALT (Grado 3 ó 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.

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 en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con gp100 (ver sección 5.1). Síndrome DRESS, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos se ha notificado raramente con ipilimumab en ensayos clínicos y durante su utilización con posterioridad a su 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).

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.

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 ó 4) fue del 3% de los pacientes. No hubo informes de insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo o hipotiroidismo graves o muy graves (Grado 3 ó 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.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con sospecha de relación con el sistema inmunitario en < 2% de los pacientes tratados con monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg: uveítis y 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 en combinación con la vacuna peptídica gp100.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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 melanomas, 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 efectoras (CCR7-CD45RA-) después del tratamiento con ipilimumab.

Inmunogenicidad

Menos del 2% 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 reacción de hipersensibilidad o anafiláctica relacionada con la perfusión o periperfusional. No se detectaron anticuerpos neutralizadores frente al ipilimumab. En conjunto, no se observó ninguna asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones adversas.

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 (irreseccable 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 ensayo clínico pivotal. 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 y los pacientes con metástasis hepáticas que tenían una AST basal > 5 x LSN y pacientes con una bilirrubina total basal \geq 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 (irreseccable 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 (gp 100), monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg o gp 100 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 la terminación del 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 la terminación del 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 + gp 100 frente al grupo de gp 100. 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 gp 100.

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 gp 100. 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 gp 100 en la SG. El cociente de riesgo (CR) para la comparación de la SG entre la monoterapia con ipilimumab y gp 100 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. La eficacia de ipilimumab para mujeres por encima de 50 años de edad es por tanto incierta. 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 3 se presentan la mediana y las tasas estimadas de SG a 1 año y 2 años.

Tabla 3: 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 gp 100. 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 pueden 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.

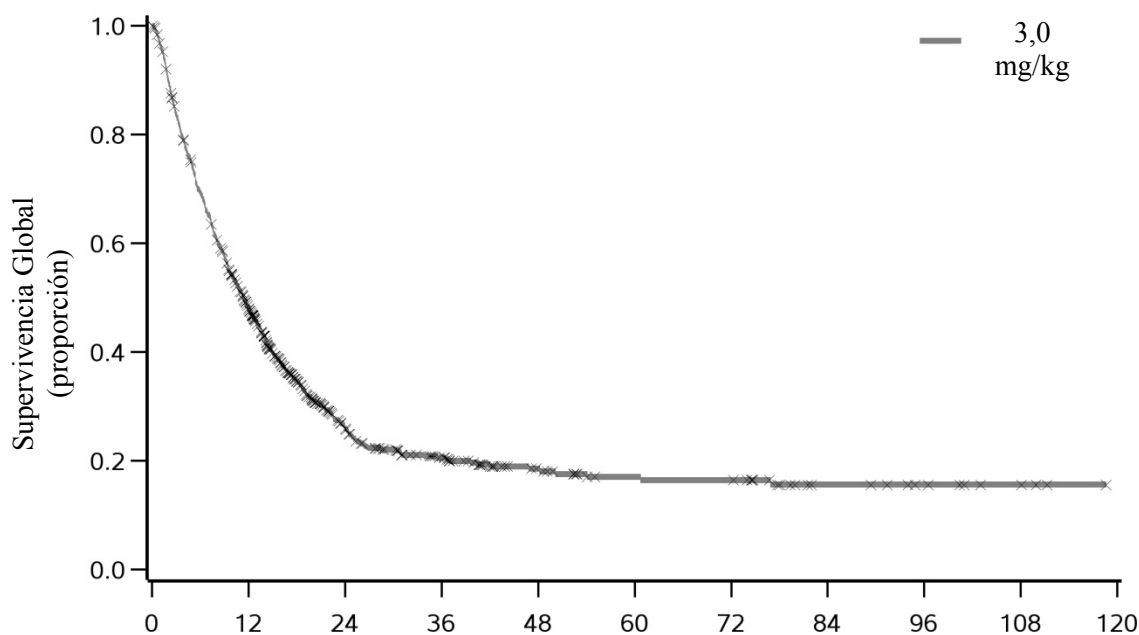
Otros estudios

La SG con ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia en un grupo de pacientes naive a quimioterapia de los ensayos Fase 2 y Fase 3 (N = 78; randomizados) y en pacientes naive a cualquier tratamiento, en dos estudios observacionales retrospectivos (N = 273 y N = 157) fue generalmente consistente. En los dos estudios observacionales 12,1% y 33,1% de los pacientes tuvieron metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de melanoma avanzado. En estos estudios, la tasa estimada de supervivencia

a 1 año fue 59,2% (IC: 95%: 53,0-64,8) y 46,7% (IC 95%: 38,1-54,9). La tasa estimada de supervivencia a 1, 2 y 3 años para un grupo de pacientes naive a quimioterapia (N = 78) de los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 fue de 54,1% (IC 95%: 42,5 - 65,6) y 31,6% (IC 95%: 20,7 - 42,9) y 23,7% (IC 95%: 14,3 - 34,4) respectivamente.

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 en 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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con YERVOY en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de melanoma (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en la población pediátrica).

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 $C_{máx}$, la $C_{mín}$ 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 $C_{\text{mín}}$ de ipilimumab alcanzado en el estado estacionario con un régimen de inducción de 3 mg/kg fue de 19,4 $\mu\text{g/ml}$ (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, deHLA-A2*0201, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal, el estado de inmunogenicidad positiva y el tratamiento anticanceroso 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 anticanceroso sistémico previo y se incrementó con concentraciones plasmáticas de ipilimumab $C_{\text{mín}}$ más altas.

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.

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 postnatal fueron investigados en un estudio en monos cynomologus. 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 aquellas asociadas 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 anomalías 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 hidrocloreuro (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol hidrocloreuro)
Cloruro sódico
Manitol (E421)
Ácido pentético (ácido dietilenitriaminopentaacético)
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 Período de validez

Vial sin abrir
3 años

Después de abierto

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debería perfundir o diluir 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) puede conservarse 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 envase.

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 pueden 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. La perfusión se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad utilizando precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.

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%). Mezcle suavemente la perfusión mediante rotación manual.

Administración:

La perfusión de YERVOY no debe administrarse 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:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Estados Unidos

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Corea

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC relizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe asegurar que todos los médicos que se espera que prescriban YERVOY dispondrán de la siguiente documentación:

Folleto de preguntas frecuentes para los Profesionales Sanitarios (FAQ)

Folleto de Información para los Pacientes incluyendo Tarjetas de Información para el Paciente

Elementos clave del documento de Información de Seguridad para el Profesional Sanitario (formato de Preguntas & Respuestas):

Introducción breve a ipilimumab (indicación y objetivo de esta herramienta).

Listado de las reacciones adversas importantes, relacionadas con el sistema inmunitario (irARs) y sus síntomas, como se destaca en la sección 4.4 del Resumen de Características del Producto (SmPC):

- Inflamación de las vías gastrointestinales, como colitis, que puede producir perforación intestinal
- Inflamación del hígado, como hepatitis, que puede producir insuficiencia hepática
- Inflamación de la piel, que puede producir una reacción cutánea grave (necrólisis epidérmica tóxica)
- Inflamación de los nervios que puede producir neuropatía
- Inflamación del sistema endocrino, incluyendo glándulas adrenales, glándula pituitaria o tiroidea
- Inflamación de los ojos
- Otras irARs (p.ej. neumonitis, glomerulonefritis, fallo multiorgánico...)
- Reacción a la perfusión grave

Información sobre ipilimumab que puede causar reacciones adversas graves en muchas partes del cuerpo lo que puede producir la muerte y requiere intervención temprana, como se destaca en las directrices para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en la sección 4.4 del SmPC.

Importancia de la evaluación de las pruebas de función hepática (PFHs), THS y signos/síntomas de irARs antes de cada tratamiento.

Seguimiento de pacientes debido a la aparición tardía (meses después del tratamiento) de irARs

Recordar distribuir el Folleto de Información al Paciente, y educar a pacientes/cuidadores sobre síntomas de irARs y de la necesidad de notificarlos inmediatamente al médico.

Elementos clave del documento de Información de Seguridad para el Paciente y Tarjeta de Información para el Paciente:

Introducción breve a ipilimumab indicación y objetivo de esta herramienta.

Información sobre ipilimumab que puede causar reacciones adversas graves en muchas partes del cuerpo lo que puede producir la muerte y necesitan ser controladas inmediatamente

Pedir información al médico de todas las condiciones médicas antes del tratamiento.

Descripción de los síntomas principales de las irARs y la importancia de la notificación de su tratamiento al médico inmediatamente si los síntomas aparecen, persisten o empeoran.

- Gastrointestinales: diarrea, deposiciones sanguinolentas, dolor abdominal, náuseas o vómitos
- Hígado: color amarillento de la piel o del blanco de los ojos
- Piel: erupción, exfoliación y/o ampollas, boca reseca
- Ojos: visión borrosa, cambios en la visión, dolor ocular,
- Generales: fiebre, dolor de cabeza, sensación de cansancio, mareos o desvanecimiento, orina oscura, sangrado, debilidad, entumecimiento de las piernas, brazos o cara, cambios de comportamiento, disminución del deseo sexual, irritabilidad, u olvidadizo

La importancia de no intentar tratar por sí mismo cualquier síntoma sin consultar primero con un Profesional Sanitario.

Página web del Titular incluyendo el link al Prospecto en la página web de la EMA

La importancia de llevar una cartera con Tarjetas de Información para el Paciente para mostrárselas en la visita médica a los profesionales sanitarios distintos de los médicos

prescriptores (p.ej. profesionales sanitarios de los equipos de urgencias). La Tarjeta recuerda a los pacientes los síntomas claves que se necesita reportar inmediatamente al médico/enfermera. También contiene detalles para contactar al médico rápidamente y para alertar a otros médicos de que el paciente está en tratamiento con ipilimumab.

EL TAC acordará con la Autoridad Nacional Competente el formato y contenido de los materiales arriba descritos antes de lanzar este medicamento en el Estado Miembro.

▪ **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha
El Titular de la Autorización de Comercialización realizará un ensayo comparativo aleatorio de la dosis de 3mg/kg frente a la dosis de 10 mg/kg evaluando eficacia y seguridad en melanoma avanzado, el objetivo de este estudio es la supervivencia basándonos en el protocolo acordado con el CHMP.	Informe final del estudio: 4Q2017

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Ipilimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.
Cada vial contiene 50 mg de ipilimumab.
Cada vial contiene 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: tris hidrocloreuro, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un sólo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado estéril
Ipilimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.
Cada vial contiene 50 mg de ipilimumab.
Cada vial contiene 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: tris hidrocloreuro, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado estéril

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un sólo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión ipilimumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es YERVOY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar YERVOY
3. Cómo usar YERVOY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de YERVOY
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es YERVOY y para qué se utiliza

YERVOY contiene como principio activo ipilimumab, una proteína que ayuda a su sistema inmune a atacar y destruir las células cancerosas mediante sus células inmunitarias.

Ipilimumab se utiliza para tratar el melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel) en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar YERVOY

No debe recibir YERVOY

- si es **alérgico** a ipilimumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional"). **Consulte a su médico** si no está seguro.

Advertencias y precauciones

- **Consulte a su médico antes de empezar a usar YERVOY.**
 - **inflamación del intestino (colitis)** que puede empeorar hasta causar sangrados o perforación intestinal. Los signos y síntomas de la colitis podrían incluir diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), un aumento del número de deposiciones con respecto al habitual, sangre en las heces o heces de color más oscuro, dolor o aumento de la sensibilidad en la zona del estómago.
 - **inflamación del hígado (hepatitis)** que puede provocar fallo hepático. Los signos y síntomas de hepatitis podrían incluir coloración amarilla de los ojos o la piel (ictericia), dolor en el lado derecho del estómago, cansancio.

inflamación de la piel que puede provocar una reacción cutánea grave (conocida como necrólisis epidérmica tóxica y Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (Síndrome DRESS)). Los signos y síntomas de la reacción cutánea grave podrían incluir erupción cutánea con o sin picor, descamación de la piel, piel seca, fiebre, fatiga, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento de esinofilos (un tipo de glóbulo rojo) y efectos en

el hígado o los pulmones. Por favor tenga en cuenta que el síndrome DRESS **se puede desarrollar** semanas o meses después de su última dosis.

inflamación de los nervios que puede provocar parálisis. Los síntomas de los problemas nerviosos podrían incluir debilidad muscular, entumecimiento u hormigueos en las manos o los pies, pérdida de conciencia o dificultad para despertarse.

- **inflamación de las glándulas productoras de hormonas** (especialmente la hipófisis, glándula adrenal y tiroidea) que podrían afectar al funcionamiento de estas glándulas. Los signos y síntomas de que sus glándulas no están funcionando adecuadamente podrían incluir dolores de cabeza, visión borrosa o doble, cansancio, disminución del impulso sexual, cambios de conducta.

inflamación de los ojos. Los signos y síntomas podrían incluir enrojecimiento de los ojos, dolor en los ojos, problemas de visión o visión borrosa.

Informe a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos signos o síntomas o si estos empeoran. No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos. Su médico podría darle otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas, suspender la siguiente dosis de YERVOY, o finalizar totalmente su tratamiento con YERVOY.

Por favor, tenga en cuenta que estos signos y síntomas **a veces se producen de forma tardía** y se pueden desarrollar semanas o meses después de la última dosis. Antes del tratamiento, su médico comprobará su estado de salud general. Se le realizarán también **análisis de sangre** durante el tratamiento.

Consulte con su médico antes de recibir YERVOY

- si tiene una **enfermedad autoinmune** (un problema en el que el cuerpo ataca a sus propias células);
- si tiene o ha tenido alguna vez una **infección viral crónica del hígado**, incluyendo hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC);
- si tiene infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- si ha tenido experiencia previa de una reacción adversa cutánea grave después de tratamiento previo para cáncer.

Niños y adolescentes

YERVOY no debe utilizarse en niños adolescentes menores de 18 años de edad hasta que se disponga de más información.

Uso de YERVOY con otros medicamentos

Antes de tomar YERVOY, informe a su médico

- si usted está tomando cualquier otro medicamento que suprima su sistema inmunitario, como corticoesteroides. Estos medicamentos podrían interferir con el efecto de YERVOY. Sin embargo, una vez que usted esté en tratamiento con YERVOY, su médico debería darle corticoesteroides para reducir los efectos adversos que podría tener con YERVOY.
- si usted está tomando cualquier medicamento que pare la coagulación de la sangre (anticoagulantes). Estos medicamentos podrían incrementar la probabilidad de sangrado en el estómago o intestino, que es un efecto adverso de YERVOY.

También, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos.

No tome otros medicamentos durante su tratamiento sin consultar antes con su médico. De acuerdo a estos datos iniciales, la combinación de YERVOY (ipilimumab) y Zelboraf (vemurafenib, otro medicamento para el tratamiento del melanoma) no está recomendada debido al aumento de la toxicidad en el hígado.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, si tiene intención de quedarse embarazada o si está en período de lactancia, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar YERVOY si está usted embarazada, a menos que su médico se lo recomiende específicamente. Se desconocen los efectos de YERVOY en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, ipilimumab, pueda dañar al feto.

Usted debe utilizar **métodos anticonceptivos eficaces** mientras esté en tratamiento con YERVOY si es usted una mujer que puede quedarse embarazada.

Si se queda embarazada mientras utiliza YERVOY **informe a su médico**.

Se desconoce si ipilimumab llega a la leche materna. Sin embargo, no se espera una exposición significativa a ipilimumab para el lactante a través de la leche materna, y no se prevén efectos sobre la lactancia. Pregunte a su médico si puede continuar la lactancia durante o después del tratamiento con YERVOY.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas después de haber recibido YERVOY a menos que esté seguro de encontrarse bien. Sentirse cansado o débil es un efecto adverso muy frecuente de YERVOY. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

YERVOY contiene sodio

Informe a su médico si usted tiene una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de tomar YERVOY. Contiene 2,3 mg de sodio por ml de concentrado.

3. Cómo usar YERVOY

Cómo se administra YERVOY

El tratamiento con YERVOY se le administrará en un hospital o una clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia.

Se le administrará como perfusión (goteo) en una vena (por vía intravenosa) a lo largo de un periodo de 90 minutos.

Cuánto YERVOY se administra

La dosis recomendada es de 3 mg de ipilimumab por kilogramo de peso corporal.

La cantidad de YERVOY que recibirá se calculará de acuerdo con su peso corporal. Dependiendo de la dosis, parte o todo el contenido del vial de YERVOY se podría diluir con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) antes del uso. Podría ser necesario más de un vial para obtener la dosis necesaria.

Se le tratará con YERVOY una vez cada 3 semanas, un total de 4 dosis. Usted podría notar la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de las lesiones existentes en su piel, cuando esté en tratamiento con YERVOY. Su médico continuará dándole YERVOY hasta un total de 4 dosis, dependiendo de su tolerancia al tratamiento.

Si olvidó una dosis de YERVOY

Es muy importante que acuda a todas las citas para recibir YERVOY. Si falta a una cita, pregunte a su médico cuándo programar su próxima dosis.

Si interrumpe el tratamiento con YERVOY

Interrumpir el tratamiento podría detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con YERVOY a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, YERVOY puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico los comentará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Esté atento a los síntomas importantes de inflamación

YERVOY actúa sobre el sistema inmune y puede causar **inflamación** en algunas partes del cuerpo. La inflamación puede causar daños graves en el cuerpo y algunos cuadros inflamatorios podrían ser potencialmente mortales.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos en pacientes que habían recibido 3 mg/kg de ipilimumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- pérdida de apetito
- diarrea, vómitos o sentirse enfermo (náuseas)
- erupción cutánea, picor
- sentirse cansado o débil, reacción en el lugar de la inyección, fiebre

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- dolor tumoral
- disminución de la función de la glándula tiroidea, que puede causar cansancio o aumento de peso, disminución de la función de la hipófisis
- deshidratación
- confusión
- daño en los nervios (que causa dolor, debilidad y calambres), mareos, dolor de cabeza, visión borrosa, dolor en el ojo
- presión arterial baja, enrojecimiento transitorio de la cara y el cuello, sensación de intenso calor con sudoración y latido cardíaco rápido
- falta de aliento, tos
- sangrado en el estómago o el intestino, inflamación del intestino (colitis), estreñimiento, ardor de estómago, dolor en el estómago
- alteración de la función del hígado
- inflamación de la superficie interna de un órgano en particular
- inflamación y enrojecimiento de la piel, cambios del color de la piel en parches (vitíligo), urticaria (erupción con picor, abultada), pérdida o debilitamiento del cabello, sudoración excesiva por la noche, piel seca
- dolor en los músculos y las articulaciones, espasmos musculares
- tiritona, falta de energía, hinchazón, dolor
- enfermedad similar a la gripe
- pérdida de peso

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- infección bacteriana grave de la sangre (sepsis, shock séptico) inflamación alrededor del cerebro o la médula espinal, inflamación del estómago y los intestinos, inflamación de la pared intestinal (que causa fiebre, vómitos y dolor de estómago), infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias

- síntomas debidos al cáncer en el organismo como niveles altos de calcio y colesterol en sangre, y niveles bajos de azúcar en sangre (síndrome paraneoplásico)
- reacción alérgica
- disminución de la función de las glándulas suprarrenales, exceso de función de la glándula tiroidea, que puede causar un latido cardíaco rápido, sudoración y pérdida de peso, defecto de las glándulas que producen hormonas sexuales
- disminución de la función de las glándulas suprarrenales causada por un descenso en la función del hipotálamo (parte del cerebro)
- complicaciones metabólicas que se producen después del tratamiento caracterizadas por niveles altos de potasio y fosfato en sangre, y niveles bajos de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral).
- cambios en la salud mental, depresión, disminución del impulso sexual
- inflamación de los nervios grave y posiblemente mortal que causa dolor, debilidad o parálisis de las extremidades (síndrome de Guillain-Barré), desmayos, inflamación de los nervios dentro del cerebro, acumulación excesiva del líquido en el cerebro, dificultad para coordinar los movimientos (ataxia), agitación, contracciones musculares breves involuntarias, dificultades al hablar
- inflamación del ojo, que causa enrojecimiento o dolor, sangrado en el ojo, inflamación de la parte coloreada del ojo, visión reducida, sensación de un cuerpo extraño en los ojos, ojos hinchados y llorosos hinchazón del ojo, inflamación del párpado
- latido cardíaco irregular o anormal
- inflamación de los vasos sanguíneos, enfermedad de los vasos sanguíneos, restricción del aporte sanguíneo a las extremidades, presión arterial baja al ponerse de pie
- dificultad extrema para respirar, acumulación de líquido en los pulmones, inflamación de los pulmones, fiebre del heno
- perforación intestinal, inflamación de la membrana de la pared del estómago, inflamación del intestino delgado, inflamación del intestino o el páncreas, úlcera péptica, inflamación del esófago, obstrucción intestinal
- fallo hepático, inflamación del hígado, aumento de tamaño del hígado, coloración amarilla de la piel o los ojos (ictericia)
- descamación grave y posiblemente mortal de la piel (necrólisis epidérmica tóxica)
- inflamación de los músculos, que causa dolor o rigidez en la cadera y el hombro, dolores en las articulaciones
- inflamación de la glándula tiroidea, del riñón, o del sistema nervioso central
- inflamación multiorgánica
- inflamación del músculo esquelético
- debilidad muscular
- fallo de la función renal, enfermedad renal
- ausencia de períodos menstruales
- fallo multiorgánico, reacción relacionada con la perfusión del medicamento
- cambios en la coloración del cabello

**→ Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos (generalmente las arterias de la cabeza)
- inflamación del ano y de la pared rectal (caracterizada por heces rojizas y necesidad urgente de defecar)
- enfermedad de la piel caracterizada por parches secos y rojizos cubiertos con escamas (psoriasis)
- inflamación y enrojecimiento de la piel (eritema multiforme)
- un tipo de reacción cutánea grave caracterizada por erupción cutánea acompañada de una o más de las siguientes características: fiebre, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos en el hígado, los riñones o los pulmones (reacción llamada síndrome DRESS).

- **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- reacciones alérgicas graves, potencialmente mortales

- **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.

Además, se han comunicado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) que recibieron otras dosis además de 3 mg/kg de YERVOY en ensayos clínicos:

- triada de síntomas (meningismo): rigidez de nuca, intolerancia a la luz brillante y dolor de cabeza, malestar similar a la gripe
- inflamación del músculo del corazón, debilidad del músculo del corazón, líquido alrededor del corazón
- inflamación del hígado, o del páncreas, nódulos formados por células inflamatorias en varios órganos de su cuerpo
- infección dentro del abdomen
- lesiones dolorosas de la piel de los brazos, las piernas y la cara (eritema nodoso)
- aumento de la función de la glándula pituitaria (una pequeña glándula que se encuentran en la base del cerebro)
- disminución de la función de la glándula paratiroidea
- inflamación del ojo, inflamación del músculo del ojo
- disminución de la audición
- mala circulación, que causa entumecimiento o palidez en los dedos de los pies y de las manos
- daño en los tejidos de las manos y los pies que produce enrojecimiento, hinchazón y ampollas

- **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.

Cambios en los resultados de análisis de laboratorio

YERVOY puede causar cambios en los resultados de análisis de sangre realizados por su médico. Entre ellos están:

- variación del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para combatir las infecciones) o de plaquetas (células que ayudan a la sangre a coagular)
- variación anormal de las hormonas y los niveles de enzimas del hígado en la sangre
- alteraciones en los análisis de la función del hígado
- niveles anormales de calcio, sodio, fosfato o potasio en la sangre
- presencia de sangre o proteínas en la orina
- alcalinidad anormalmente elevada de la sangre y otros tejidos corporales
- incapacidad del riñón para eliminar los ácidos de la sangre de manera normal
- presencia de anticuerpos en la sangre frente a algunas de sus propias células

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de YERVOY

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No almacene la solución no utilizada para una posible reutilización. 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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de YERVOY

- El principio activo es ipilimumab.
Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.
Cada vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.
Cada vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.
- Los demás componentes son tris-hidrocloruro, cloruro sódico (ver sección 2 "YERVOY contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de YERVOY y contenido del envase

YERVOY concentrado para solución para perfusión es un líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener algunas (pocas) partículas.

Está disponible en envases que contienen 1 vial de vidrio de 10 ml o 1 vial de vidrio de 40 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + +385 1 7100 030

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31(0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tlf: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 (1) 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

La preparación debe ser realizada 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 dosis del concentrado de YERVOY es de 5 mg/ml).

Preparación de la perfusión:

Asegúrese de realizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. La perfusión se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad utilizando precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.

YERVOY se puede utilizar 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 estar en un rango 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 alteraciones del 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 a una bolsa para tratamientos IV (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%). Mezcle suavemente la perfusión mediante rotación manual.

Administración:

La perfusión de YERVOY no debe administrarse 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 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.

Condiciones de almacenamiento y período de validez:Vial sin abrir

YERVOY se debe conservar **en nevera** (entre 2°C y 8°C). Los viales se deben conservar en el envase original para protegerlos de la luz. No congelar.

No utilice YERVOY después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Perfusión de YERVOY

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento **se debería perfundir y diluir inmediatamente**. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución para perfusión no diluida o diluida (entre 1 y 4 mg/ml) durante 24 horas a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C) o refrigerada (entre 2°C y 8°C). Si no se utiliza inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida) se debe utilizar en el plazo de 24 horas cuando se conserva ya sea refrigerada (entre 2°C y 8°C) o a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C). Otros tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Eliminación:

No almacene la solución no utilizada para una posible reutilización. La eliminación de los medicamentos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto él se realizará de acuerdo a la normativa local.