



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2181

BUENOS AIRES, 18 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-1336-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada YERVOY/ IPILIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 56.490.

Que los proyectos presentados se encuentran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los rótulos y prospectos aprobados.

Que a fojas 214 y 215 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del

lcn
Pg.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

2181

Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 3 a 69 para prospectos y fojas 94 a 108 para prospectos, para la especialidad medicinal denominada YERVOY®/ IPILIMUMAB, anulando los anteriores y desglosando de fojas 3 a 24 para prospectos y de fojas 94 a 98 para información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.490, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, información para el

dean
Pg. 



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2181

paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1336-14-8

DISPOSICIÓN N°

2181

Mon
Rg.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2181** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56.490 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Generico/s: YERVOY/ IPILIMUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7312/11

Tramitado por expediente N° 1-47-10556-11-8

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 2520/13	Fojas 3 a 69 desglosándose las fojas 3 a 24.
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE		Fojas 94 a 108 desglosándose las fojas 94 a 98.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 56.490 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....
 18 MAR 2015

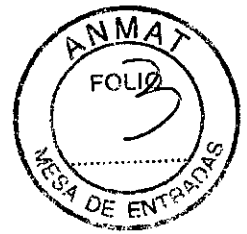
Expediente N° 1-47-1336-14-8

DISPOSICION N°

Man
Rg.


 Ing. ROGELIO LOPEZ
 Administrador Nacional
 -4- A.N.M.A.T.

2181



18 MAR 2015

 Bristol-Myers Squibb

YERVOY* (IPILIMUMAB)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA RESPUESTA INMUNITARIA

YERVOY puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de YERVOY.

Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticoesteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]


Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis. [Ver Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5).]

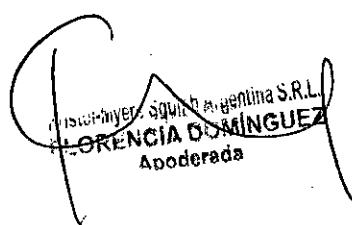
Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

* Marca Registrada

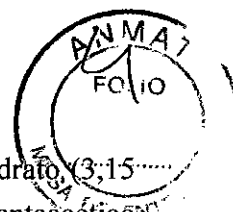
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

YERVOY (ipilimumab) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 50 mg/10 mL y 200 mg/40 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 50 mg de ipilimumab. Cada frasco ampolla/vial de 40 mL contiene 200 mg de ipilimumab. Cada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ 1
Farmacéutico
Co-Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

2181



mililitro contiene 5 mg de ipilimumab y los siguientes excipientes: tris clorhidrato (3,15 mg), cloruro de sodio (5,85 mg), manitol (10 mg), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (0,04 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (0,1 mg), y agua para inyección, USP con pH 7.0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgG1 K.

1 INDICACIONES Y USO

YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable.

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de YERVOY es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

2.2 Modificaciones de la dosis recomendada

- Interrumpir la dosis programada de YERVOY si se presentan reacciones adversas moderadas mediadas por la respuesta inmunitaria o una endocrinopatía sintomática. En el caso de los pacientes en quienes las reacciones adversas han desaparecido en forma parcial o completa (grados 0-1) y que reciben menos de 7,5 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día, continuar con la administración de YERVOY en dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas hasta que se administren las 4 dosis programadas o hasta que hayan transcurrido 16 semanas a partir de la primera dosis, lo que ocurra en primer término.
- Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente si:
 - Se presentan reacciones adversas moderadas persistentes o no se puede reducir la dosis de corticoesteroides a 7,5 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día.
 - No se puede completar el tratamiento en forma completa dentro de las 16 semanas a partir de la administración de la primera dosis.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Abogada

CGV

- Se presentan reacciones adversas graves o con riesgo de muerte, lo cual incluye cualquiera de las siguientes afecciones:
 - Colitis con dolor abdominal; fiebre; íleo o signos peritoneales; aumento de la frecuencia de deposiciones (7 o más sobre el nivel basal); incontinencia fecal; necesidad de hidratación intravenosa durante más de 24 horas; hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal.
 - Niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o de alanina aminotransferasa (ALT) >5 veces el límite superior normal o niveles de bilirrubina total >3 veces el límite superior normal.
 - Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas en todo su espesor o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas.
 - Neuropatía motora o sensorial grave, síndrome de Guillain-Barré o miastenia gravis.
 - Reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria que afecten cualquier sistema orgánico (p. ej., nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa).
 - Enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde al tratamiento inmunosupresor tópico.

2.3 Preparación y administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en los productos farmacológicos parenterales antes de la administración. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.

Preparación de la solución

- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ 3
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

2181



- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros productos medicinales ni administrarlo como infusión junto con otros productos medicinales.
- Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida durante 90 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.
- Administrar la solución diluida dentro de las 24 horas de su preparación.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

YERVOY (ipilimumab) Solución Inyectable para Infusión Intravenosa:

- En frasco ampolla/vial de 50 mg/10mL (5 mg/mL)
- En frasco ampolla/vial de 200 mg/40 mL (5 mg/mL)

4 CONTRAINDICACIONES

YERVOY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ipilimumab o a cualquier componente del producto.

Handwritten initials

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

4

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
ApoDERADA

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. [Ver Recuadro de Advertencias.]

5.1 Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria

En el Estudio 1, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3–5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

La mediana del tiempo hasta el inicio de estas reacciones fue 7,4 semanas (rango de 1,6 a 13,4) y 6,3 semanas (rango de 0,3 a 18,9) en los pacientes con enterocolitis de grados 3–5 y en pacientes con enterocolitis de grado 2, respectivamente, luego de haber comenzado la administración de YERVOY.

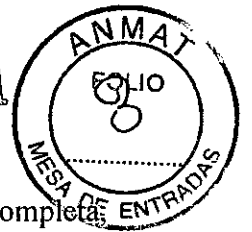
Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3–5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticoesteroides (≥ 40 mg de prednisona o un equivalente al día), con una dosis media de 80 mg/día de prednisona o un equivalente; la mediana de duración del tratamiento fue de 2,3 semanas (se extendió hasta 13,9 semanas) y luego la administración de corticoesteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió corticoesteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con < 40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 5,1 semanas, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticoesteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticoesteroides. Se administró infliximab a 5 de los 62 pacientes (8%) que presentaron enterocolitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticoesteroides.

CG

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico 5
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
DRENCIA DOMINGUEZ
Moderada

2181



De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3-5, el 74% resolvió en forma completa, el 3% presentó una mejoría a grado 2, y el 24% no presentó mejoría. Entre los 28 pacientes con enterocolitis de grado 2, el 79% presentó una mejoría completa, el 11% presentó una mejoría, y el 11% no presentó mejoría.

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis (como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en las heces, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (como íleo y signos peritoneales). En los pacientes sintomáticos, se deben descartar las causas infecciosas y se debe considerar una evaluación endoscópica en el caso de los síntomas persistentes o graves.

Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente en los pacientes que presentan enterocolitis grave y comenzar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Una vez que el paciente mejore y presente el grado 1 o un grado menor, se debe comenzar a disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides y continuar disminuyendo esta administración durante, al menos, 1 mes. En estudios clínicos, la disminución progresiva de la administración de corticoesteroides provocó, en algunos pacientes, la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de la enterocolitis.

Se debe interrumpir el tratamiento con YERVOY si el paciente presenta enterocolitis moderada; se debe administrar un tratamiento antidiarreico y, si la afección continúa durante más de 1 semana, se debe iniciar un tratamiento con corticoesteroides sistémicos a una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. [Ver *Posología/Dosis y Administración (2.2).*]

5.2 Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

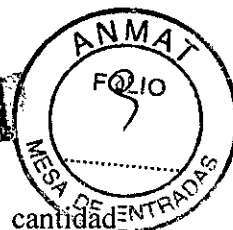
En el Estudio 1, 8 (2%) pacientes tratados con YERVOY presentaron una hepatotoxicidad grave, con riesgo de muerte o mortal (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal; grados 3-5). El 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY presentaron una insuficiencia hepática mortal, y el 0,4% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. Otros 13 pacientes (2,5%) presentaron una hepatotoxicidad moderada que se manifestó en anomalías en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal; grado 2). No se confirmó patología subyacente en todos los pacientes, sin embargo en algunos casos la biopsia

92

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

2181



confirmó la hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria. No hubo una cantidad suficiente de pacientes cuya hepatitis haya sido confirmada mediante biopsia, a fin de caracterizar la evolución clínica de este evento.

Se deben controlar las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasa hepática y bilirrubina), y se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En los pacientes que presentan hepatotoxicidad, se deben descartar causas infecciosas o malignas, y se debe aumentar la frecuencia de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

Se debe discontinuar la administración de YERVOY de modo permanente en los pacientes con hepatotoxicidad de grados 3-5, y se debe administrar un tratamiento con corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Cuando las pruebas de función hepática muestren una mejoría sostenida o los valores regresen al nivel basal, se debe comenzar a reducir en forma progresiva la administración de corticoesteroides durante 1 mes. En el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se administró el tratamiento con micofenolato en los pacientes que presentaban hepatitis grave persistente a pesar de las dosis altas de corticoesteroides. Se debe interrumpir la administración de YERVOY en los pacientes que presentan una hepatotoxicidad de grado 2. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]

Administración concurrente con vemurafenib

En un ensayo de hallazgo de dosis, se produjeron aumentos de Grado 3 en las transaminasas, con o sin aumentos concomitantes de la bilirrubina total, en 6 de 10 pacientes que recibieron YERVOY (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces por día o 720 mg dos veces por día) en forma concurrente.

5.3 Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria

En el Estudio 1, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (p. ej., el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3-5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico 7

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

La mediana del tiempo hasta el inicio de la dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 3,1 semanas y se extendió hasta 17,3 semanas a partir del inicio de la administración de YERVOY.

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticoesteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o una sustancia equivalente) durante 14,9 semanas, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticoesteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 15,6 semanas.

Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente) durante una mediana de 2,1 semanas; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticoesteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticoesteroides sistémicos ni tópicos. Se informó que 44 (70%) pacientes que presentaron dermatitis moderada tuvieron una mejoría completa, 7 (11%) mejoraron y presentaron una intensidad leve (grado 1), y 12 (19%) no informaron mejorías.

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya establecido otra causa, los signos y síntomas de la dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Se debe discontinuar la administración de YERVOY de modo permanente en los pacientes que presentan el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Se deben administrar corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Cuando la dermatitis está controlada, debe comenzar a disminuirse la administración de corticoesteroides en forma progresiva durante un período de, al menos, 1 mes. Se debe interrumpir la administración de YERVOY en pacientes que presentan signos y síntomas de moderados a graves. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]

La dermatitis de leve a moderada, como la erupción cutánea o el prurito localizados, debe tratarse de modo sintomático. Se deben administrar corticoesteroides sistémicos o tópicos si no se observan mejorías en los síntomas en el término de 1 semana.

5.4 Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

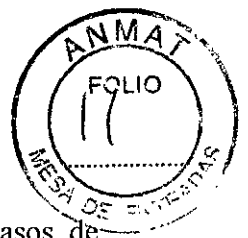
En el Estudio 1, se informaron 1 caso de síndrome de Guillain-Barré que resultó mortal y 1 caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En el programa de desarrollo

ov

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Aprobada

2181



clínico de YERVOY, se han informado casos de miastenia gravis y otros casos de síndrome de Guillain-Barré.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe administrar un tratamiento, según corresponda, para la neuropatía grave. Debe considerarse comenzar a administrar corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente para el tratamiento de la neuropatía grave. Se debe interrumpir la dosis de YERVOY en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias). [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]

5.5 Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

En el Estudio 1, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3-4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 11 semanas y se extendió hasta 19,3 semanas después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY.

De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas y signos clínicos de inflamación de la glándula pituitaria, insuficiencia suprarrenal (incluida la insuficiencia suprarrenal aguda), e hipertiroidismo o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, dolor de cabeza, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas no específicos que pueden parecerse a síntomas de otras

or

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apothecaria

afecciones, como metástasis en el cerebro o enfermedades subyacentes. A menos que se haya identificado otra causa, los signos y síntomas de las endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Se deben realizar pruebas para controlar la función tiroidea y análisis bioquímicos clínicos al comienzo del tratamiento, antes de cada dosis, y según la indicación-clínica en función de los síntomas. En una cantidad limitada de pacientes, se diagnosticó la inflamación de la glándula pituitaria mediante estudios de diagnóstico por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

Se debe interrumpir la administración de YERVOY en los pacientes sintomáticos. Se debe comenzar la administración de corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente, y comenzar un tratamiento adecuado de reemplazo hormonal. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]

5.6 Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares

Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmunitaria en menos del 1% de los pacientes tratados con YERVOY en el Estudio 1: nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis, iritis y anemia hemolítica.

En el programa de desarrollo clínico de YERVOY, también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia: miocarditis, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, pancreatitis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, sarcoidosis, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmune (encefalitis), miositis, polimiositis y miositis ocular.

Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente si se presentan reacciones adversas clínicamente significativas o reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Se debe iniciar la administración de corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente para el tratamiento de las reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria.

Se deben administrar gotas oftálmicas con corticoesteroides a los pacientes que desarrollan uveítis, iritis o epiescleritis. Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente para el tratamiento de las enfermedades oculares

mediadas por la respuesta inmunitaria que no responden al tratamiento inmunosupresor local. [Ver Posología/Dosis y Administración (2.2).]

6 REACCIONES ADVERSAS


Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria [ver Advertencias y Precauciones (5.3)].
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria [ver Advertencias y Precauciones (5.4)].
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria [ver Advertencias y Precauciones (5.5)].
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares [ver Advertencias y Precauciones (5.6)].

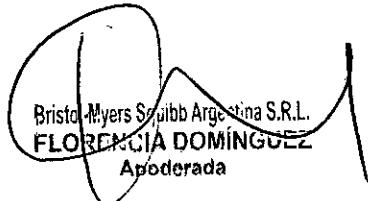
6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados no pueden compararse en forma directa con los índices de otros estudios clínicos ni con la experiencia obtenida con tratamientos de la misma clase, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

El programa de desarrollo clínico excluyó a los pacientes que presentaban enfermedades activas autoinmunitarias o a los que recibían inmunosupresores sistémicos en caso de trasplante de órgano. Se evaluó la exposición a 3 mg/kg de YERVOY en 4 dosis administradas mediante infusión intravenosa en pacientes con melanoma metastásico o no extirpable, previamente tratados, en un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego (Estudio 1). [Ver Estudios Clínicos (14).] Ciento treinta y un pacientes (mediana de edad: 57 años, 60% hombres) recibieron YERVOY como agente único, 380 pacientes (mediana de edad: 56 años, 61% hombres) recibieron YERVOY junto con una vacuna en


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

11


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

218



investigación de péptidos gp100 (gp100), y 132 pacientes (mediana de edad: 57 años, 54% hombres) recibieron la vacuna de péptidos gp100 únicamente. Los pacientes del estudio recibieron una mediana de 4 dosis (entre 1 y 4 dosis). Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de YERVOY fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea y colitis.

La Tabla 1 incluye determinadas reacciones adversas observadas en el Estudio 1, que se presentaron en, al menos, el 5% de los pacientes en los grupos que recibían YERVOY y que registraron un aumento de, al menos, el 5% en su incidencia en comparación con el grupo de control que recibía gp100, para los eventos de todos los grados, y un aumento en la incidencia de, al menos, el 1% con respecto al grupo de control para los eventos de grados 3-5.

Tabla 1: Determinadas reacciones adversas observadas en el Estudio 1

Clasificación por sistema y órgano/término preferente	Porcentaje (%) de pacientes ^a					
	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380		gp100 n=132	
	Cualquier grado	Grados 3-5	Cualquier grado	Grados 3-5	Cualquier grado	Grados 3-5
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Erupción cutánea	29	2	25	2	8	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3

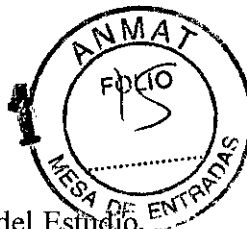
^a Los índices de incidencia presentados en esta tabla se basan en los informes de eventos adversos, independientemente de la causalidad.

La Tabla 2 incluye la incidencia por paciente de reacciones adversas graves, con riesgo

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA D. GONZALEZ
Aprobada

Handwritten initials

2181



de muerte o mortales mediadas por la respuesta inmunitaria obtenida a partir del Estudio 1.

Tabla 2: Reacciones adversas graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria, observadas en el Estudio 1

	Porcentaje (%) de pacientes	
	YERVOY	YERVOY
	3 mg/kg n=131	3 mg/kg + gp100 n=380
Cualquier reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria	15	12
Enterocolitis^{a,b}	7	7
Hepatotoxicidad^a	1	2
Dermatitis^a	2	3
Neuropatía^a	1	<1
Endocrinopatía	4	1
Hipopituitarismo	4	1
Insuficiencia suprarrenal	0	1
Otras		
Neumonitis	0	<1
Meningitis	0	<1
Nefritis	1	0
Eosinofilia ^c	1	0
Pericarditis ^{a,c}	0	<1

^a Incluye desenlaces mortales.

^b Incluye la perforación intestinal.

^c No se establece la causa subyacente.

En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de YERVOY de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

En función de la experiencia obtenida en todo el programa clínico del melanoma, la incidencia y la gravedad de la enterocolitis y la hepatitis parecen estar relacionadas con la dosis.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

13

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMINGUEZ
Apoderada

6.2 Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 1,1% de los 1.024 pacientes evaluables tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para los anticuerpos de unión contra el ipilimumab. Este ensayo presenta limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab. No se observaron reacciones peri-infusionales ni reacciones relacionadas con la infusión en relación con la hipersensibilidad o la anafilaxia en estos 11 pacientes, tampoco se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el ipilimumab.

Dado que los niveles mínimos del ipilimumab interfieren en los resultados del ensayo de ECL, se realizó un análisis de un subgrupo en la cohorte de dosis con los niveles mínimos. En este análisis, el 6,9% de los 58 pacientes evaluables que recibieron tratamiento con dosis de 0,3 mg/kg tuvieron un resultado positivo en la prueba de anticuerpos de unión contra el ipilimumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, que incluyen: la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se extraen las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra YERVOY con las incidencias de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de YERVOY en mujeres embarazadas. Se debe usar YERVOY durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

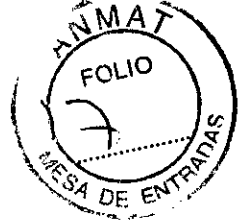
En un estudio combinado sobre el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de *Macaca fascicularis* cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de

Ch

14
Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

2181



exposición que eran 2,6 ó 7,2 veces mayores por AUC que las exposiciones alcanzadas con la dosis clínica de 3 mg/kg de ipilimumab. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la reproducción durante los primeros dos trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, los grupos tratados con ipilimumab experimentaron mayor incidencia de toxicidades severas, incluidos abortos, nacimientos de crías muertas, partos prematuros (con el correspondiente menor peso al nacimiento) y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis, en comparación con los controles. [Ver Toxicología No Clínica (13.2).]

La IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria. Ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, la madre puede transmitir ipilimumab al feto en desarrollo.

8.3 Mujeres en período de lactancia

Se desconoce si ipilimumab se secreta a través de la leche humana. En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2,6 y 7,2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con la dosis recomendada, el ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0,1 y 0,4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0,3% de la concentración sérica del fármaco. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana y al potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en los niños lactantes a causa de la administración de YERVOY, debe tomarse una decisión respecto de interrumpir la lactancia o la administración de YERVOY considerándose la importancia de YERVOY para la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de YERVOY en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en dosis de 3 mg/kg, el 28% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia ni en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada (65 años o más) y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años).

8.6 Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. [Ver Farmacología Clínica (12.3).]

ay

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
Aproderada

2181



8.7 Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] >1,0 a 1,5 × límite superior del rango normal [ULN] o AST >ULN). YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1,5 a 3,0 × ULN y cualquier valor de AST) o severa (TB >3 × ULN y cualquier valor de AST). [Ver *Farmacología Clínica (12.3).*]

10 SOBREDOSIS

No se dispone de información acerca de la sobredosis con YERVOY.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11 DESCRIPCIÓN

YERVOY (ipilimumab) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). El ipilimumab es una inmunoglobulina IgG1 K con un peso molecular aproximado de 148 kDa. El ipilimumab se produce en los cultivos celulares de los mamíferos (ovario de hámster chino).

YERVOY es una solución estéril, sin preservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla pálida para infusión intravenosa, que puede contener una pequeña cantidad de partículas de ipilimumab amorfas visiblemente translúcidas a blancas.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de las células T. El ipilimumab se fija a la CTLA-4 y bloquea la interacción de la CTLA-4 con sus ligandos, CD80/CD86. Se ha demostrado que el bloqueo de la CTLA-4 incrementa la activación y proliferación de las células T. El mecanismo de acción del efecto del ipilimumab en los pacientes con melanoma es indirecto, posiblemente a través de las respuestas inmunitarias antitumorales mediadas por las células T.

16

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMÍNGUEZ
A. Poderes

2181



12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del ipilimumab se estudió en 785 pacientes con melanoma no extirpable o metastásico que recibieron dosis de 0,3, 3 ó 10 mg/kg una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La concentración máxima (C_{\max}), la concentración mínima (C_{\min}), y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC) del ipilimumab aumentaron de manera proporcional a la dosis dentro del rango de dosis examinado. Luego de dosis repetidas cada 3 semanas, se determinó que el *clearance* (CL) del ipilimumab era temporalmente constante, y la acumulación sistémica era de 1,5 veces o menos. Las concentraciones en estado estacionario del ipilimumab se alcanzaron a la tercera dosis; la C_{\min} media en estado estacionario fue de 19,4 mcg/mL luego de dosis repetidas de 3 mg/kg. El valor medio (coeficiente de variación %) generado a través de un análisis farmacocinético poblacional para la vida media terminal ($t_{1/2}$) fue de 15,4 días (34%) y para el *clearance* fue de 16,8 mL/h (38%).

Poblaciones específicas: Los efectos de varias covariables de la farmacocinética de ipilimumab se evaluaron en análisis farmacocinéticos de la población. El *clearance* del ipilimumab aumentó junto con el incremento del peso corporal; no obstante, no se recomienda un ajuste de la dosis para el peso corporal luego de la administración sobre una base de mg/kg. Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre el *clearance* del ipilimumab: edad (rango de 23 a 88 años), sexo, estado general, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, terapia antineoplásica previa y niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH). El efecto de la raza no se examinó debido a una cantidad limitada de datos disponibles en grupos étnicos no caucásicos.

Insuficiencia renal: El efecto de la insuficiencia renal sobre el *clearance* del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{GFR} < 90$ y ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n=349), moderada ($\text{GFR} < 60$ y ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n=82) o severa ($\text{GFR} < 30$ y ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n=4) en comparación con pacientes con función renal normal ($\text{GFR} \geq 90$ mL/min/1,73 m²; n=350) en análisis farmacocinéticos poblacionales. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en el *clearance* del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal y pacientes con una función renal normal. [Ver Uso en Poblaciones Específicas (8.6).]

Insuficiencia hepática: El efecto de la insuficiencia hepática sobre el *clearance* del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (TB 1,0 a 1,5 × ULN o AST >ULN, según se define usando los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de disfunción hepática; n=76) en comparación con pacientes con función hepática normal (TB y AST ≤ULN; n=708) en los análisis farmacocinéticos poblacionales. No se hallaron

17

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENCIA DOMINGUEZ
Farmacéutica

diferencias clínicamente importantes en el *clearance* del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y aquellos con función hepática normal. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1,5 a 3 × ULN y cualquier valor de AST) o severa (TB >3 × ULN y cualquier valor de AST). [Ver Uso en Poblaciones Específicas (8.7).]

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico del ipilimumab no se ha evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagénesis

El potencial genotóxico del ipilimumab no se ha evaluado.

Disfunción de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de la fertilidad con ipilimumab.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Además de severos resultados de aborto, nacimiento sin vida y muerte postnatal observados en ejemplares de *Macaca fascicularis* preñadas que recibieron ipilimumab cada 3 semanas desde el inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)], se identificaron anomalías en el desarrollo del sistema urogenital de 2 monos infantes expuestos *in utero* a 30 mg/kg de ipilimumab (7,2 veces el AUC en humanos con la dosis clínicamente recomendada). Un mono infante hembra presentó agenesia renal unilateral en el riñón y uréter izquierdos, y 1 mono infante macho presentó uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones heterocigotas, CTLA-4 (CTLA-4^{+/-}), modificados por ingeniería genética, el objetivo del ipilimumab, parecieron sanos, y sus crías heterocigóticas, CTLA-4^{+/-}, también nacieron sanas. Los ratones heterocigotas con CTLA-4^{+/-} que se aparearon tuvieron crías con CTLA-4 deficiente (ratones homocigotas negativos, CTLA-4^{-/-}). Las crías de ratones homocigotas, CTLA-4^{-/-}, parecieron sanas al momento del nacimiento,

2181



mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas del nacimiento, y todas murieron a las 3–4 semanas del nacimiento con linfoproliferación masiva y destrucción multiorgánica de tejidos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de YERVOY se investigaron en un estudio aleatorizado (3:1:1), doble ciego, doble simulación (Estudio 1) que incluyó a 676 pacientes aleatorizados con melanoma no extirpable o metastásico tratados previamente con uno o más de los siguientes fármacos: aldesleukina, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. De estos 676 pacientes, 403 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY en combinación con una vacuna péptida en investigación con adyuvantes incompletos de Freund (glicoproteína 100), 137 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY, y 136 fueron aleatorizados para recibir gp100 solamente. El estudio enroló únicamente a pacientes con genotipo HLA-A2*0201; este genotipo HLA facilita la presentación inmune de la vacuna péptida en investigación. El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o a los pacientes que recibían inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Se administró YERVOY/placebo en dosis de 3 mg/kg como infusión intravenosa cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se administró gp100/placebo en dosis de 2 mg de péptidos mediante inyecciones subcutáneas profundas cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo en las semanas 12 y 24, y cada 3 meses a partir de la semana 24. Los pacientes con evidencia de respuesta tumoral objetiva a las 12 o 24 semanas fueron evaluados para confirmar la durabilidad de la respuesta a las 16 o 28 semanas, respectivamente.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la sobrevida general (OS) en el grupo de tratamiento con YERVOY+gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con gp100. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY+gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con YERVOY, la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY en comparación con el grupo de tratamiento con gp100, el índice de mejor respuesta global (BORR) en la semana 24 entre cada grupo de tratamiento del estudio y la duración de la respuesta.

De los pacientes aleatorizados, el 61%, el 59%, y el 54% en los grupos de tratamiento con YERVOY+gp100, YERVOY y gp100, respectivamente, eran hombres. El 29% tenía ≥ 65 años, la mediana de la edad fue 57 años, el 71% se encontraba en el estadio M1c, el 12% tenía antecedentes de metástasis cerebral previamente tratada, el 98% tenía un estado general según el ECOG de 0 y 1, el 23% había recibido aldesleukina y el 38%

19

AM

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

LD

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENCIA DOMÍNGUEZ
Apoderada

2181



presentaba un nivel elevado de LDH. El 61% de los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos de tratamiento con YERVOY recibió las 4 dosis programadas. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,9 meses.

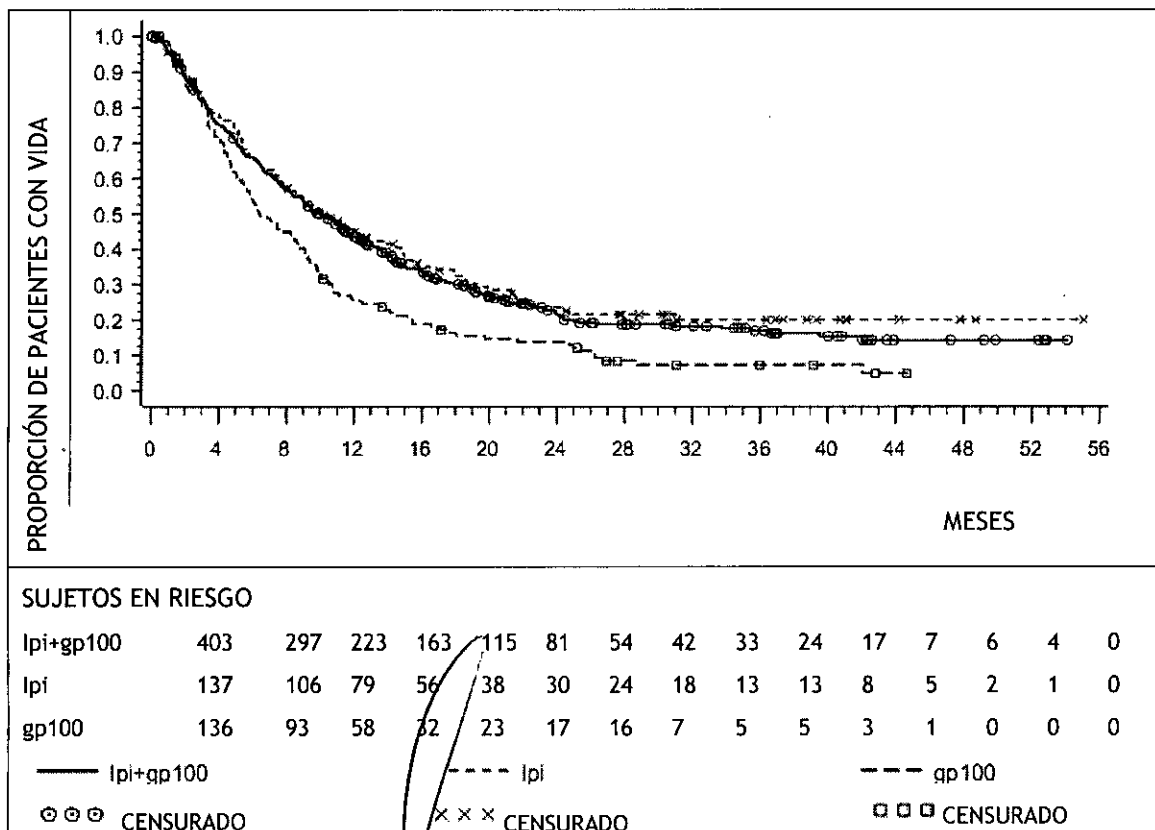
Los resultados de la OS se muestran en la Tabla 3 y la Figura 1.

Tabla 3: Resultados de la sobrevida general

	YERVOY n=137	YERVOY+gp100 n=403	gp100 n=136
Cociente de riesgo (vs. gp100)	0,66	0,68	
(IC del 95%)	(0,51; 0,87)	(0,55; 0,85)	
valor de p	p=0,0026 ^a	p=0,0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY)		1,04	
(IC del 95%)		(0,83; 1,30)	
Mediana (meses)	10	10	6
(IC del 95%)	(8,0; 13,8)	(8,5; 11,5)	(5,5; 8,7)

^a Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

Figura 1: Sobrevida general



Handwritten signature

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 ADOLFO M. MARQUEZ
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

Handwritten signature
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 FLORENCIA DOMINGUEZ
 Apoderada

2181



El índice de mejor respuesta global (BORR) evaluado por el investigador fue del 5,7% (IC del 95%: 3,7%; 8,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY+gp100, del 10,9% (IC del 95%: 6,3%; 17,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY, y del 1,5% (IC del 95%: 0,2%; 5,2%) en el grupo de tratamiento con gp100. La mediana de duración de la respuesta fue de 11,5 meses en el grupo de tratamiento con YERVOY+gp100 y no se ha alcanzado en el grupo de tratamiento con YERVOY o gp100.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

YERVOY se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

- Un frasco ampolla/vial inyectable de 50 mg (5 mg/mL), de un solo uso.
- Un frasco ampolla/vial inyectable de 200 mg (5 mg/mL), de un solo uso.

Almacenar YERVOY bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C. No se debe congelar o agitar. Los frascos ampolla/viales deben protegerse de la luz.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- Informar a los pacientes acerca del riesgo potencial de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Recomendar a los pacientes que lean la Información para el Paciente para YERVOY antes de cada infusión de YERVOY.
- Informar a las mujeres que YERVOY puede causar daño fetal.
- Advertir a las mujeres en período de lactancia que no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY.

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

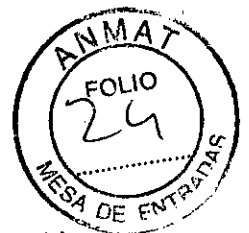
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.490

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMINGUEZ
Autorizada

2181



Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.
Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, Indiana 47403, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Diciembre 2013

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

22

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMINGUEZ
Apooderada

2181



YERVOY* (IPILIMUMAB)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta Información para el Paciente antes de comenzar a recibir YERVOY y antes de cada infusión. Puede contener información nueva. Esta Información para el Paciente no reemplaza la consulta con su médico respecto de su afección médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de YERVOY?

YERVOY puede causar efectos secundarios graves en muchas partes de su cuerpo que pueden producir la muerte. Es más probable que estos efectos secundarios aparezcan durante el tratamiento; no obstante, los efectos secundarios pueden aparecer meses después de su última infusión.

Estos efectos secundarios pueden incluir los siguientes:

1. Inflamación intestinal (colitis) que puede causar desgarros o agujeros (perforación) en los intestinos. Los signos y síntomas de la colitis pueden incluir:

- diarrea (heces blandas) o más deposiciones de lo normal
- sangre en las heces o heces oscuras, alquitranadas, pegajosas
- dolor estomacal (dolor abdominal) o dolor a la palpación

2. Inflamación del hígado (hepatitis) que puede producir insuficiencia hepática. Los signos y síntomas de la hepatitis pueden incluir:

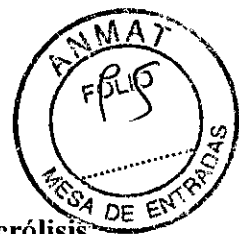
- color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos
- orina oscura (color té)
- náuseas o vómitos
- dolor en el lado derecho del estómago
- hemorragias o hematomas que se producen con más facilidad de lo normal

* Marca Registrada



1
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA C. INSUEZ
Apoderada



3. Inflamación de la piel que puede causar una reacción cutánea grave (necrólisis epidérmica tóxica). Los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves pueden incluir:

- erupción cutánea con picazón o sin picazón
- llagas en la boca
- ampollas y/o peladuras en la piel

4. Inflamación de los nervios que puede provocar parálisis. Los síntomas de los problemas de los nervios pueden incluir:

- debilidad inusual de las piernas, los brazos o la cara
- entumecimiento u hormigueo de las manos o los pies

5. Inflamación de las glándulas hormonales (en especial la pituitaria, la suprarrenal y la tiroides) que puede afectar su funcionamiento. Los signos y síntomas que indican que las glándulas no están funcionando bien pueden incluir los siguientes:

- dolor de cabeza persistente o inusual
- pereza inusual, sensación de frío permanente o aumento de peso
- cambios de humor o del comportamiento, como deseo sexual disminuido, irritabilidad u olvidos
- mareos o desmayos

6. Inflamación ocular. Los síntomas pueden incluir:

- visión borrosa, visión doble u otros problemas de la visión
- dolor o enrojecimiento ocular

Comuníquese con su médico si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si éstos empeoran. No intente tratar los síntomas por su cuenta.

Procurar un tratamiento médico de inmediato puede evitar que el problema se torne más grave. Su oncólogo puede decidir interrumpir o detener la administración de YERVOY.

¿Qué es YERVOY?

YERVOY es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza en adultos para el tratamiento del melanoma (un tipo de cáncer de la piel) que se ha extendido o que no puede extirparse quirúrgicamente.

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de YERVOY en pacientes menores de 18 años.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir YERVOY?

2181



Antes de recibir YERVOY, debe informar a su médico acerca de sus problemas de salud si usted:

- padece una afección activa en la que su sistema inmunitario ataca su cuerpo (enfermedad autoinmunitaria), como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, o sarcoidosis
- recibió un trasplante de órgano, como un trasplante de riñón
- padece daño hepático como consecuencia de una enfermedad o de la administración de otro fármaco
- padece cualquier otra afección médica
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. YERVOY puede causar mortinatos, partos prematuros y/o la muerte fetal antes de su nacimiento
- se encuentra en período de lactancia

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos todos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, corticoesteroides u otros medicamentos que debiliten su respuesta inmunitaria, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

Usted debe conocer los medicamentos que toma. Confeccione una lista para mostrársela a sus médicos y farmacéuticos cada vez que compra un medicamento nuevo.

No debe comenzar un tratamiento con un medicamento nuevo antes de hablar con el médico que le recetó YERVOY.

¿Cómo se me administrarán las dosis de YERVOY?

Se le administrará YERVOY a través de una vía intravenosa en su vena (infusión). Administrar una dosis completa toma, aproximadamente, 90 minutos.

- En general, YERVOY se administra cada 3 semanas con un total de 4 dosis como máximo. Su médico puede cambiar la frecuencia de las dosis de YERVOY o la duración de la infusión.
- Su médico debe extraerle muestras de sangre antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con YERVOY.

Es importante que no cancele ninguna cita con su médico. Comuníquese con su médico si pierde una cita. Es posible que existan instrucciones específicas para usted.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

3

Brice Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Brice Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DE JESÚS
Abogada

2181



¿Cuáles son los efectos secundarios que puede provocar YERVOY?

YERVOY puede provocar efectos secundarios graves. Lea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de YERVOY?”

Los efectos secundarios más comunes de YERVOY incluyen:

- cansancio
- diarrea
- picazón
- erupción cutánea

Estos efectos secundarios no son los únicos que puede causar YERVOY. Para obtener más información, consulte a su médico.

Comuníquese con su médico con el fin de recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Información general acerca del uso seguro y eficaz de YERVOY.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines que no están enumerados en la Información para el Paciente.

Esta Información para el Paciente resume la información más importante acerca de YERVOY. Si desea obtener más información, consulte a su médico. Puede pedirle a su médico que le proporcione información acerca de YERVOY orientada específicamente a los médicos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Cuáles son los ingredientes de YERVOY?

Principio activo: ipilimumab

Excipientes: ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), manitol, polisorbato 80, cloruro de sodio, tris clorhidrato y Agua para inyección, USP.

CONSULTE A SU MÉDICO

Válido para Argentina:

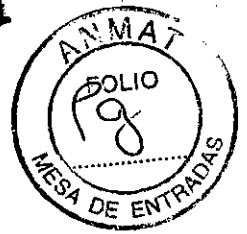
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Specialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
LORENCIA DE VINGUEZ
Co-Directora

2181



Certificado N° 56.490

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.
Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, Indiana 47403, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

CODE TBD

Diciembre 2013

5
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADOLFO M. MARQUEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FLORENCIA DOMINGUEZ
Apoderada