



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-1471-17-5

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1471-17-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 675 a 677 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada YERVOY/ IPILIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizado por el Certificado N° 56.490.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2018-16874276-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF2018-16874233-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-16874149-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1471-17-5

PROYECTO DE RÓTULOS

ESTUCHE

YERVOY*

IPILIMUMAB

50 mg/10 mL (5 mg/mL)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para infusión intravenosa

Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL

Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada

Mantener refrigerado

Posología/Dosis y Administración: Administrar la solución diluida a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico y de baja unión a las proteínas. Ver inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 50 mg de ipilimumab. Excipientes: tris clorhidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido dietilentriaminopentaácetico (DTPA), polisorbato 80 (de origen vegetal) y agua para inyección USP. Para ajuste de pH: Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico; c. s.

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2° a 8 °C. No congelar o agitar.

Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.

Información adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

*Marca Registrada

Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°: 56490.

Venta bajo receta archivada.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77/101, piso 6°, Vicente López, Pcia. De Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia, México y Venezuela.

Lote:

Fabr.:

Exp.:

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.

**YERVOY
IPILIMUMAB****200 mg/ 40 mL (5 mg/mL)**

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para infusión intravenosa

Frasco ampolla/vial de un solo uso con 40 mL

Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada

Mantener refrigerado

Posología/Dosis y Administración: Administrar la solución diluida a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico y de baja unión a las proteínas. Ver inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 40 mL de un solo uso contiene 200 mg de ipilimumab. Excipientes: tris clorhidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido dietilentriaminopentaácetico (DTPA), polisorbato 80 (de origen vegetal) y agua para inyección USP.

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2° a 8 °C. No congelar o agitar. Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.

Información adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Marca Registrada*Argentina**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°: 56490.

Venta bajo receta archivada.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77/101, piso 6°, Vicente López, Pcia. De Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia, México y Venezuela.

Lote:

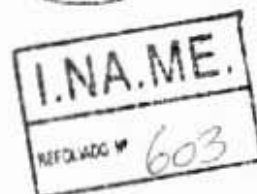
Fabr.:

Exp.:

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.



**ETIQUETA****YERVOY*****IPILIMUMAB****50 mg/ 10 mL (5 mg/mL)**

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para infusión intravenosa

Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL

Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada

Mantener refrigerado

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 50 mg de ipilimumab.

Excipientes: c.s.p., 1 vial.

Posología/Dosis y Administración: Ver inserto/prospecto/instructivo.**Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar.****Proteger de la luz. No contiene preservantes.****Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.****Información Adicional:** Ver inserto/prospecto/instructivo.**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Esp. Med.Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 56490.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia, México y Venezuela.

Fabricado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC 927 South Curry Pike Bloomington, Indiana 47403, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

*Marca Registrada

YERVOY***IPILIMUMAB****200 mg/ 40 mL (5 mg/mL)**

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para infusión intravenosa

Frasco ampolla/vial de un solo uso con 40 mL

Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada

Mantener refrigerado

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 40 mL de un solo uso contiene 200 mg de ipilimumab.

Excipientes: c.s.p., 1 vial.

Posología/Dosis y Administración: Ver inserto/prospecto/instructivo.**Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar.****Proteger de la luz. No contiene preservantes.****Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.****Información Adicional:** Ver inserto/prospecto/instructivo.**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Esp. Med.Aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 56490.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia, México y Venezuela.

Fabricado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC 927 South Curry Pike Bloomington, Indiana 47403, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

*Marca Registrada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1110-1471-17-5

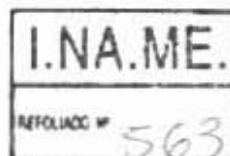
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

PROYECTO DE PRESCRIPCIÓN

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 corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria.

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.

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 50 mg/10 mL contiene 50 mg de ipilimumab.

Excipientes: tris clorhidrato (31,5 mg), cloruro de sodio (58,5 mg), manitol (100,0 mg), ácido dietilentiainopentaacético (DTPA) (0,4 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (1,1 mg), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s. pH 7,0 y agua para inyección c.s. 10 mL.



Cada frasco ampolla/vial de 200 mg/40 mL contiene 200 mg de ipilimumab.

Excipientes: tris clorhidrato (126,1 mg), cloruro de sodio (233,8 mg), manitol (400,0 mg), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (1,6 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (4,4 mg), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s. pH 7,0 y agua para inyección c.s. 40 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgG1 K. Código ATC: L01XC11.

INDICACIONES Y USO

Melanoma metastásico o no extirpable

YERVOY está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad o más).

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no extirpable

La dosis recomendada de YERVOY es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis. En caso de toxicidad, las dosis se pueden demorar, pero todo el tratamiento debe administrarse dentro de las 16 semanas luego de la primera dosis.

Modificaciones de la dosis recomendada

Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune de YERVOY

Sistema u órgano blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	<ul style="list-style-type: none">Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más.Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

Sistema u órgano blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 <ul style="list-style-type: none"> que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, ó que requieren tratamiento sistémico 	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. Grado 3 ó 4. 	Discontinuar YERVOY permanentemente.

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.
- 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.



Bristol-Myers Squibb



- 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.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- YERVOY (ipilimumab) Solución Inyectable para Infusión Intravenosa:
 - En frasco ampolla/vial de 50 mg/10 mL (5 mg/mL)
 - En frasco ampolla/vial de 200 mg/40 mL (5 mg/mL)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria.

Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de enterocolitis (tales como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en la materia fecal, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (tales como signos peritoneales e íleo). En los pacientes sintomáticos, descartar etiologías infecciosas y considerar una evaluación endoscópica en caso de síntomas persistentes o graves.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con enterocolitis grave e iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez alcanzada la mejora hasta grado I o menor, iniciar una disminución gradual de los

corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. En los ensayos clínicos, la disminución rápida de corticosteroides dio por resultado la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de enterocolitis en algunos pacientes. Considerar la adición de un agente anti-TNF u otros agentes inmunosupresores para el manejo de la enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a los corticosteroides sistémicos dentro de los 3 a 5 días o que recurre tras la mejora de los síntomas.

Suspender la dosis de YERVOY en caso de enterocolitis moderada; administrar tratamiento antidiarreico y, si persiste durante más de 1 semana, iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg 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 a 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 la enterocolitis de grado 3 a 5 fue de 1,7 meses (rango: 11 días a 3,1 meses) y para la enterocolitis de grado 2 fue de 1,4 meses (rango: 2 días a 4,3 meses).

Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3 a 5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (≥ 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 16 días (se extendió hasta 3,2 meses) y luego la administración de corticosteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió corticosteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con < 40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 1,2 meses, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticosteroides. Se administró infliximab a 5 (8%) de los 62 pacientes que presentaron enterocolitis moderada, grave o con



riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticosteroides.

De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3 a 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.

Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina) y evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En pacientes con hepatotoxicidad, descartar causas infecciosas o malignas y aumentar la frecuencia del monitoreo de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con hepatotoxicidad de grado 3 a 4, y administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Cuando las pruebas de la función hepática muestren una mejoría sostenida o el regreso a la condición basal, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante 1 mes. En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha administrado tratamiento con micofenolato a pacientes con hepatitis grave persistente a pesar de las altas dosis de corticosteroides. Suspender YERVOY en pacientes con hepatotoxicidad de grado 2.

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg 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 a 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 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.

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.

Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, tales como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por ulceración dérmica de espesor total, o con manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez controlada la dermatitis, se debe realizar una disminución gradual de los corticosteroides durante un período de al menos 1 mes. Suspende la dosis de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a graves.

En caso de dermatitis leve a moderada, tal como erupción cutánea y prurito localizados, tratar sintómicamente. Administrar corticosteroides tópicos o sistémicos si no hay mejoría de los síntomas dentro de una semana.

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg 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 (ejemplo 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 a 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).


FOLIO 569
MES DE ENTRADAS

La mediana del tiempo hasta el inicio de la dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 22 días y se extendió hasta 4,0 meses a partir del inicio de la administración de YERVOY.

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o equivalente) durante 3,4 meses, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 3,6 meses.

Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente) durante una mediana de 15 días; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticosteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticosteroides 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.

Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

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 corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o 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).

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el Estudio 1, se notificó 1 caso mortal de síndrome de Guillain-Barré y 1 caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En todo el

programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha reportado miastenia gravis y casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos potencialmente mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (incluida crisis suprarrenal), e hiper- o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas inespecíficos que pueden parecerse a otras causas, como metástasis cerebral o enfermedad subyacente. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes, se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

Suspender la dosis de YERVOY en pacientes sintomáticos y considerar la consulta con un endocrinólogo. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, e iniciar una terapia de reemplazo hormonal apropiada.

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg 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 a 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 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses 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).

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

Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas o graves. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que sean graves.

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de toxicidad ocular, que pueden incluir visión borrosa y disminución de la agudeza visual. La toxicidad ocular mediada por la respuesta inmune puede asociarse con desprendimiento de retina o pérdida permanente de la visión. Administrar corticosteroides en gotas oculares a pacientes que desarrollan uveítis, iritis o episcleritis. Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a la terapia inmunosupresora local. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Melanoma metastásico

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

Otra experiencia clínica

En los 21 ensayos de rango de dosis en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg (n=2478), también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia a menos que se especifique lo contrario: angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmune (encefalitis), miositis, polimiositis, miositis ocular, citopenias (2.5%), y nefritis.

Toxicidad embrio-fetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con un régimen que contenga YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis de YERVOY.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares.

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg por melanoma irreseccable o metastásico en el Estudio 1, el 15% de los pacientes que recibieron monoterapia y el 12% de los pacientes tratados en combinación con la vacuna peptídica gp100 experimentaron reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria de grado 3 a 5.

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.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg en el Estudio 1, un ensayo randomizado realizado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas en un total de 982 pacientes tratados en el Estudio 1 y en 21 ensayos de rango de dosis (n=2478) en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg.

Melanoma irreseccable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el Estudio 1, un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132). Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

El Estudio 1 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos.

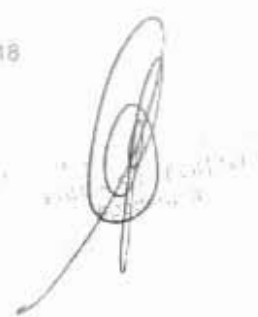
Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%).

Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

La Tabla 2 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 a 5.

Tabla 2: Determinadas reacciones adversas observadas en el Estudio 1

	Porcentaje (%) de pacientes ^a		
	YERVOY 3 mg/kg	YERVOY 3 mg/kg + gp100	gp100 n=132



Clasificación por sistema y órgano/término preferente	n=131		n=380		Cualquier grado	Grados 3 a 5
	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
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

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

La Tabla 3 incluye la incidencia por paciente de reacciones adversas graves, con riesgo de muerte o mortales mediadas por la respuesta inmunitaria obtenida a partir del Estudio 1.

Tabla 3: Reacciones adversas graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria, observadas en el Estudio 1

	Porcentaje (%) de pacientes	
	YERVOY 3 mg/kg n=131	YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380
	Cualquier reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria	15
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.

Otra experiencia clínica

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 diséico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

Experiencia posterior a la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YERVOY posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Once (1,1%) de 1.024 pacientes evaluables con melanoma irresecable o metastásico tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para anticuerpos de unión emergentes del tratamiento contra el ipilimumab (IE-ADA). Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab.

Ningún paciente obtuvo un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes. No se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes con resultado positivo para IE-ADA.

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 ipilimumab con las incidencias de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis (véase Datos). Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de referencia estimado de defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado sobre el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis que causaron exposiciones de aproximadamente 2,6 a 7,2 veces la exposición humana con una dosis de 3

mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7,2 veces el AUC en humanos con la dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y 1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones genéticamente modificados heterocigóticos para CTLA-4 (CTLA-4 +/-), el objetivo de ipilimumab, parecieron saludables y tuvieron crías heterocigóticas CTLA-4 +/- sanas. Los ratones heterocigóticos CTLA-4 +/- apareados también tuvieron crías deficientes en CTLA-4 (homocigóticas negativas, CTLA-4 -/-). Las crías homocigóticas negativas CTLA-4 -/- parecieron sanas al nacer, mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas de vida, y todas murieron a las 3 ó 4 semanas de vida, con linfoproliferación masiva y destrucción de tejidos multiorgánicos.

Mujeres en período de lactancia

Síntesis del riesgo

Se desconoce si YERVOY está presente en la leche humana. Ipilimumab estuvo presente en la leche de las monas preñadas. No existen datos para evaluar los efectos de YERVOY en la producción de leche. Aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY ni durante 3 meses luego de la última dosis.

Datos

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 de 3 mg/kg, 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 en estado estacionario.

Mujeres y varones en edad fértil

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método

anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.

9.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de YERVOY en pacientes pediátricos de 12 años y mayores. El uso de YERVOY en este grupo etario está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de YERVOY en adultos y datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición a una dosis de 3 mg/kg es comparable en la población pediátrica y la población adulta. Además, la biología tumoral y el curso del melanoma avanzado son lo suficientemente similares en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores para permitir la extrapolación de datos de pacientes adultos a pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia para pacientes pediátricos menores de 12 años.

YERVOY se evaluó en un total de 45 pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos. En un ensayo de determinación de dosis, se evaluaron 33 pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o refractarios. La mediana de la edad fue de 13 años (rango: 2 a 21 años), y 20 pacientes eran mayores de 12 años. YERVOY se administró en dosis de 1, 3, 5 y 10 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis, y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento.

YERVOY también fue evaluado en un ensayo abierto, de una sola rama, en 12 pacientes pediátricos mayores de 12 años (rango: 12 a 16 años) con melanoma maligno no extirpable en Estadio 3 ó 4, con o sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg (4 pacientes) o 10 mg/kg (8 pacientes) por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis.

De los 17 pacientes mayores de 12 años con melanoma tratados con YERVOY en ambos estudios, dos pacientes experimentaron respuestas objetivas, incluida una respuesta parcial que se mantuvo durante 16 meses. No hubo respuestas en pacientes con tumores sólidos no melanoma

El perfil de seguridad general de YERVOY en niños y adolescentes fue consistente con el perfil de seguridad en adultos.

Farmacocinética (PK) pediátrica

Sobre la base de un análisis de PK poblacional utilizando datos combinados disponibles de 565 pacientes de 4 estudios de Fase 2 en adultos (N=521) y 2 estudios pediátricos (N=44), la eliminación de ipilimumab normalizada en función del peso corporal es comparable entre

pacientes adultos y pediátricos. En los pacientes pediátricos con un régimen posológico de 3 mg/kg cada 3 semanas, las concentraciones séricas máximas y mínimas de ipilimumab en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo fueron 65,8 (17,6%) y 20,7 (33,1%) mcg/ml (para pacientes de 2 a 6 años), 70,1 (19,6%) y 19,6 (42,9%) mcg/ml (para pacientes de 6 a <12 años), y 73,3 (20,6%) y 17,8 (50,8%) mcg/ml (para pacientes de 12 años o más), que son comparables con las de pacientes adultos.

Uso geriátrico

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en el Estudio 1, 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).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que 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, incluida la activación y la proliferación de células T efectoras infiltrantes del tumor. La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede reducir la función de las células T regulatorias, lo cual puede contribuir a un aumento general de la capacidad de respuesta de las células T, incluida la respuesta inmune antitumoral.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) 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 PK de ipilimumab es lineal en el rango de dosis de 0,3 a 10 mg/kg. Luego de la administración de YERVOY cada 3 semanas, la acumulación sistémica fue 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 con 3 mg/kg y de 58,1 mcg/mL con 10 mg/kg cada 3 semanas. El valor medio (coeficiente de variación porcentual) 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* (CL) 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, lo cual respalda la dosificación recomendada basada en el peso corporal (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 (GFR <90 y ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n=349), moderada (GFR <60 y ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n=82) o severa (GFR <30 y ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n=4) en comparación con pacientes con función renal normal (GFR ≥ 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.

Insuficiencia hepática: El efecto de la insuficiencia hepática sobre el *clearance* del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=76) en comparación con pacientes con función hepática normal (n=708) en los análisis farmacocinéticos poblacionales, y no se hallaron diferencias clínicamente importantes en el *clearance* del ipilimumab. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Población pediátrica: véase *Uso en Poblaciones Específicas*.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma irresecable o metastásico

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 como agente único. 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 más gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con gp100 como agente único. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY más 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 más 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% 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 7 y la Figura 1.

Tabla 7: Resultados de la sobrevida general

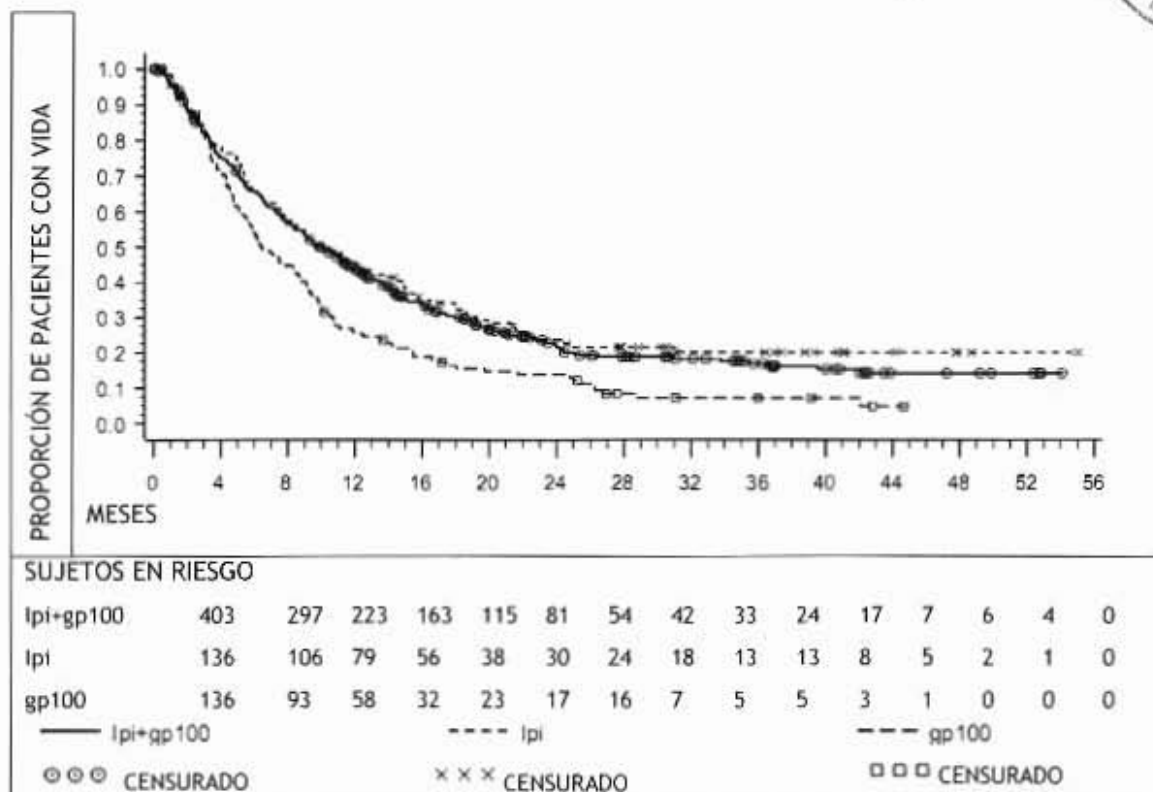
	YERVOY n=137	YERVOY+gp100 n=403	gp100 n=136
Cociente de riesgo (vs. gp100)	0,66	0,68	
(IC del 95%)	(0,51; 0,87)	(0,55; 0,85)	
valor de p	p=0,0026 ^a	p=0,0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY)		1,04	
(IC del 95%)		(0,83; 1,30)	
Mediana (meses)	10	10	6
(IC del 95%)	(8,0; 13,8)	(8,5; 11,5)	(5,5; 8,7)

^a Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

Figura 1: Sobrevida general

I.N.A.M.E.
NÚMERO 584

A.N.M.A.T.
FOLIO 503
MESA DE ENTRADAS



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 más 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 más gp100 y no se ha alcanzado en el grupo de tratamiento con YERVOY o gp100.

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.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

[Handwritten signature]

- Informar a los pacientes acerca del riesgo potencial de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria.

Toxicidad embrio-fetal

Advertir a las pacientes mujeres que YERVOY puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis. Indicar a las pacientes mujeres que se comuniquen con su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo.

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis.

SOBREDOSIS

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

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.490

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6º, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

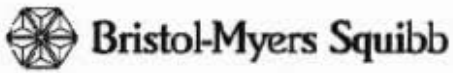
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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:
Principio Activo:
Bristol-Myers Squibb Company 6000 Thompson Road, East Syracuse, New York 13057, EE.
UU.
Producto Terminado:
Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC, 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403,
EEUU

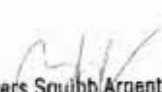
Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Febrero 2018

YERVOY (IPILIMUMAB) | PROYECTO DE PRESCRIPCIÓN | BLA 125377/S-93 - FEB 2018

24


PAULA S. LEGITTO
Acreditada


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1110-1471-17-5

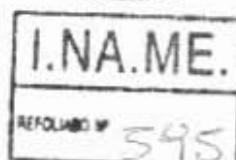
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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. Estos efectos secundarios pueden aparecer en cualquier etapa o incluso luego de haber completado el tratamiento con YERVOY.

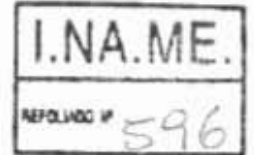
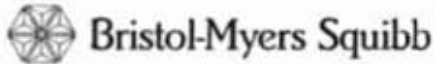
Comuníquese con su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si éstos empeoran. No intente tratar los síntomas por su cuenta.

Problemas intestinales (colitis) que pueden 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

Problemas del hígado (hepatitis) que pueden 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



Problemas de la piel que pueden causar una reacción cutánea grave. Los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves pueden incluir:

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

Problemas de los nervios que pueden 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

Problemas de las glándulas hormonales (en especial la pituitaria, la suprarrenal y la tiroides). 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
- aumento de peso
- cambios de humor o del comportamiento, como deseo sexual disminuido, irritabilidad u olvidos
- mareos o desmayos

Problemas oculares. Los síntomas pueden incluir:

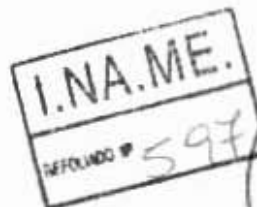
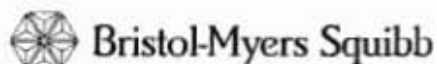
- visión borrosa, visión doble u otros problemas de la visión
- dolor o enrojecimiento ocular

Procurar un tratamiento médico de inmediato puede evitar que el problema se torne más grave.

Su médico verificará estos efectos adversos durante su tratamiento con YERVOY. Su médico puede decidir tratarlo con corticosteroides. Su médico puede decidir interrumpir o detener completamente la administración de YERVOY si presenta efectos adversos severos.

¿Qué es YERVOY?

YERVOY es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para el tratamiento de un tipo de cáncer de piel llamado melanoma. YERVOY puede usarse:



- en adultos y niños de 12 años o más cuando su melanoma se ha extendido o no puede extirparse quirúrgicamente.

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de YERVOY en pacientes menores de 12 años.

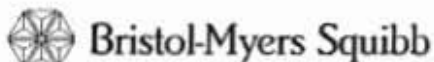
Antes de recibir YERVOY, debe informar a su médico acerca de todos sus problemas de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas en su sistema inmunitario (enfermedad autoinmunitaria), como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, o sarcoidosis
- recibió un trasplante de órgano
- tiene problemas hepáticos
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. YERVOY puede dañar a su bebe aún antes de su nacimiento.
 - Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.
 - Si queda embarazada o piensa que está embarazada, avísele de inmediato a su médico. Usted o médico debe comunicarse con Bristol-Myers Squibb llamando al 0800-666-1179 tan pronto como se entere del embarazo.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si YERVOY pasa a la leche materna.
 - No amamante durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos todos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo se me administrarán las dosis de YERVOY?

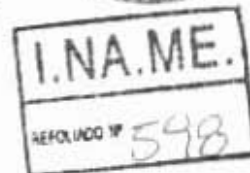
- Se le administrará YERVOY a través de una vía intravenosa en su vena (infusión) durante 90 minutos.
- Su médico decidirá cuantas infusiones usted necesita.
- Su médico debe extraerle muestras de sangre antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con YERVOY.
- Es importante que no cancele 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.



¿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
- náuseas
- vómitos
- dolor de cabeza
- pérdida de peso
- fiebre
- disminución del apetito
- dificultad para conciliar o mantener el sueño

Estos efectos secundarios no son los únicos que puede causar YERVOY.

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

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.

Usted también puede reportar eventos adversos a Bristol-Myers Squibb al 0800-666-1179 o por mail a infomedicalatam@bms.com.

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.

Puede pedirle a su médico que le proporcione información acerca de YERVOY orientada específicamente a los médicos.





¿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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.490

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de 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.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC, 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, EEUU

1350855A1

Febrero 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1110-1471-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.