

**YERVOY®**  
**(ipilimumabe)**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.  
Solução injetável  
5 mg/mL

Bula para o Profissional de Saúde



## APRESENTAÇÃO

YERVOY® é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL. É apresentado em frasco para uso único de 10 mL (50 mg).

## USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 5 mg de ipilimumabe e os seguintes ingredientes inativos: ácido pentético, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, cloridrato de trometamol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

- **Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)**

YERVOY® (ipilimumabe) é indicado em monoterapia ou em combinação com nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático)<sup>1</sup>.

- **Carcinoma de Células Renais Avançado (CCR)**

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável)<sup>2</sup>.

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe<sup>3</sup>.

- **Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irresssecável<sup>4</sup>.

- **Carcinoma de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)**

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK<sup>5</sup>.

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)**

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1  $\geq$  1%.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> CID C43 - Melanoma maligno da pele

<sup>2</sup> CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

<sup>3</sup> CID C22 - Carcinoma hepatocelular

<sup>4</sup> CID C45 – Mesotelioma pleural maligno

<sup>5</sup> CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

<sup>6</sup> CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados na Tabela 1.

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas podem ser encontrados diretamente no bulário eletrônico da ANVISA: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=yervoy> ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#yervoy>. Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: [informacoes-medicas.brz@bms.com](mailto:informacoes-medicas.brz@bms.com) ou pelo telefone: 0800-727-6160.

**Tabela 1: Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica**

Indicação	Código do Estudo	Nome do Estudo	Desfechos e Resultados Resumidos
Melanoma Irresssecável ou Metastático (monoterapia)	MDX010-20	Um estudo de Fase 3, duplo-cego incluiu pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) que haviam	Desfechos primários: SG Resultado mediano de ipilimumabe de 10 meses (8,0; 13,8), IC de 95% VS 6 meses (5,5; 8,7); IC 95%

		<p>sido tratados previamente com regimes contendo um ou mais dos seguintes medicamentos: interleucina-2 (IL-2), dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina (NCT00495066)</p>	<p>para gp100 (vacina peptídica, controle experimental)</p>
	<p>MDX010-20 MDX010-08 CA184004 CA184022</p>	<p>Nota: A sobrevida global (SG) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 78, randomizados)</p>	<p>Resultado mediano SG de ipilimumabe: 13,47 meses (11,20; 19,58); IC de 95%</p>
	<p>MDX010-20 CA184004 CA184022</p>	<p>Nota: A sobrevida global (SG) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes com quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 211, randomizados)</p>	<p>Resultado mediano SG de ipilimumabe: 9,07 meses (7,56; 10,94); IC de 95%</p>
<p>Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), primeira linha</p>	<p>CA209-067</p>	<p>Estudo Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Monoterapia ou Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01844505)</p>	<p>Desfechos co-primários: SLP e SG. Resultado SLP: RR=0,42 (IC de 95%). Mediana: 11,50 meses versus 2,89 meses. Resultado SG: RR=0,55 (IC de 98%). Mediana: não alcançada versus 19,98 meses.</p> <p>Principais desfechos secundários: TRO e DdR.</p>
	<p>CA209-069</p>	<p>Estudo Fase 2, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01927419)</p>	<p>Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%).</p> <p>Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado.</p> <p>Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses.</p> <p>Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.</p>
<p>Carcinoma de</p>	<p>CA209-214</p>	<p>Estudo Fase 3,</p>	<p>Desfechos co-primários: SG, TRO</p>

Células Renais Avançado ou Metastático de risco alto ou intermediário (combinação), primeira linha		Randomizado, Aberto de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Sunitinibe Monoterapia em Pacientes com Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT02231749)	e SLP. Resultado SG: Mediana: não alcançada <i>versus</i> 25,9, RR=0,63 (p<0,0001). Resultado TRO: 41,6% <i>versus</i> 26,5% (p<0,0001). Resultado SLP: 11,6 meses <i>versus</i> 8,4 meses, RR=0,82 (p=0,03, não significativa pelo limiar pré-estabelecido).
Carcinoma Hepatocelular (combinação), segunda linha	CA209-040 - (Coorte 4)	Estudo de Fase 1/2, de Escalonamento da dose, Aberto, Não comparativo de Nivolumabe ou Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe em Indivíduos com Carcinoma Hepatocelular Avançado com ou sem Hepatite Viral Crônica (NCT01658878)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 32,0% (IC de 95%: 19,5, 46,7). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 22,8 meses (IC de 95%: 9,43, NA).
Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (combinação), primeira linha	CA209-743	Estudo de Fase 3, Randomizado, Aberto, de Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe <i>versus</i> Pemetrexede com Cisplatina ou Carboplatina como Terapia de Primeira Linha em Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (NCT02899299)	Desfecho primário: SG. Resultado: Razão de Risco = 0,74 (0,60; 0,91) (IC de 96,6%); SG mediana = 18,1 vs. 14,1 (IC de 95%).
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia), primeira linha	CA209-9LA	Estudo para tratamento de CPCNP de primeira linha, de fase 3, randomizado, aberto de fase 3 de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina (NCT03215706)	Desfecho primário: SG Resultado: RR = 0,69 (IC de 96,71%). Mediana: 14,1 meses <i>versus</i> 10,7 (IC de 95%)
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago	CA209-648	Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado, aberto, de	Desfecho primário: SG (PD-L1 ≥ 1%): HR = 0,64 (98,6% IC: 0,46, 0,90); Mediana (meses): 13,70 vs. 9,07 (IC de

(combinação com nivolumabe), primeira linha		<p>Nivolumabe em combinação com Ipilimumabe, em pacientes com Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irressecável, recorrente ou metastático, não tratado previamente.</p> <p>(NCT03143153)</p>	<p>95%).                  SLP (PD-L1 ≥ 1%):                  HR = 1,02 (98,5% IC: 0,73, 1,43).                  Mediana (meses): 4,04 vs. 4,44 (IC de 95%).                  Principal desfecho secundário: SG (todos os randomizados):                  HR = 0,78 (98,2% IC: 0,62, 0,98).                  Mediana (meses): 12,75 vs. 10,71 (IC de 95%).</p>
---	--	---	---

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 totalmente humano (IgG1k) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

#### Mecanismo de ação

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador chave da atividade de células T. O ipilimumabe é um inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por esta via, aumentando o número de células T efetoras reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais.

Este bloqueio pode também reduzir a função da célula T reguladora, o que possibilita um aumento da resposta imune anti-tumor. O ipilimumabe é capaz de esgotar seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, permitindo um aumento da razão celular intratumoral T efetoras/T reguladoras, favorecendo a morte celular tumoral.

A combinação de nivolumabe (anti-PD-1) e YERVOY® (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhora da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em pacientes com melanoma que receberam YERVOY®, a média da contagem absoluta de linfócitos (ALC) do sangue periférico aumentou durante o período de indução. Em estudos de Fase 2, esse aumento foi dose-dependente. No estudo MDX010-20, YERVOY® a 3 mg/kg, com ou sem gp100, aumentou a ALC durante o período de indução, mas nenhuma alteração significativa na ALC foi observada no grupo controle de pacientes que receberam a vacina peptídica gp100 em investigação isolada.

No sangue periférico dos pacientes com melanoma, um aumento médio no percentual de células T

HLA-DR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> ativadas foi observado após o tratamento com YERVOY<sup>®</sup>, consistente com seu mecanismo de ação. Um aumento médio no percentual de células T centrais de memória CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> (CCR7<sup>+</sup> CD45RA<sup>-</sup>) e um menor, mas significativo, aumento médio no percentual de células T de memória efetora CD8<sup>+</sup> (CCR7<sup>-</sup> CD45RA<sup>-</sup>) também foram observados após o tratamento com YERVOY<sup>®</sup>.

### **Imunogenicidade**

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, tempo de coleta de amostras, medicações concomitantes e doenças subjacentes. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos ao ipilimumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser enganosa.

Onze (1,1%) dos 1024 pacientes avaliados com melanoma irressecável ou metastático apresentaram teste positivo para anticorpos de ligação emergentes ao tratamento contra ipilimumabe (TE-ADAs) em um ensaio eletroquimiluminescente (ECL). Este ensaio teve limitações substanciais na detecção de anticorpos anti-ipilimumabe para a presença de ipilimumabe. Utilizando um ensaio ECL com tolerância melhorada ao medicamento: Sete (4,9%) dos 144 pacientes que receberam ipilimumabe e 7 (4,5%) dos 156 pacientes que receberam placebo para o tratamento adjuvante de melanoma apresentaram resultado positivo para TE-ADAs. Nenhum paciente apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes. Não ocorreram reações relacionadas à infusão em pacientes com resultado positivo para TE-ADAs.

Dos 499 pacientes avaliados para anticorpos anti-ipilimumabe no CHECKMATE-214 e CHECKMATE-142, 27 (5,4%) foram positivos para anticorpos anti-ipilimumabe; não houve pacientes com anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe. Não houve evidência de aumento da incidência de reações à infusão de YERVOY<sup>®</sup> em pacientes com anticorpos anti-ipilimumabe. Dos 503 pacientes avaliados para anticorpos anti-nivolumabe nos ensaios CHECKMATE-214 e CHECKMATE-142, 126 (25%) foram positivos para anticorpos anti-nivolumabe e 3 (0,6%) foram positivos para anticorpos neutralizantes contra o nivolumabe.

Dos 271 pacientes avaliáveis quanto a anticorpos anti-ipilimumabe no CA209-743, 13,7% apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-ipilimumabe e 0,4% apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes anti-ipilimumabe. Dos 269 pacientes avaliáveis quanto a anticorpos anti-nivolumabe no CA209-743, 25,7% apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-nivolumabe e 0,7% apresentou anticorpos neutralizantes contra nivolumabe.

Dos pacientes tratados com ipilimumabe em combinação com nivolumabe e quimioterapia e avaliáveis quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumabe ou anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe, a incidência de anticorpos anti-ipilimumabe foi de 7,5% e anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe foi 1,6%. Dos pacientes avaliáveis quanto à presença de anticorpos antinivolumabe, a incidência de anticorpos antinivolumabe foi de 26% com nivolumabe a 3 mg/kg e ipilimumabe a 1 mg/kg a cada 3 semanas, 37,8% com nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg a cada 3 semanas e 33,8% com nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e quimioterapia. A incidência de anticorpos neutralizantes contra nivolumabe foi de 0,5% com nivolumabe a 3 mg/kg e ipilimumabe a 1 mg/kg a cada 3 semanas, 4,6% com nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg a cada 3 semanas e 2,6% com nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e quimioterapia.

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **YERVOY® monoterapia**

A farmacocinética de ipilimumabe foi estudada em 785 pacientes com melanoma avançado que receberam doses de indução variando de 0,3 a 10 mg/kg administradas uma vez a cada 3 semanas em 4 doses.  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  e AUC de ipilimumabe foram identificados como sendo proporcionais à dose dentro da faixa de doses examinada. Mediante a administração repetida de YERVOY® a cada 3 semanas, observou-se que o *clearance* não variava com o tempo, e um acúmulo sistêmico mínimo foi observado por um índice de acúmulo de 1,5 vezes ou menos. O estado de equilíbrio de ipilimumabe foi alcançado com a terceira dose. Com base na análise farmacocinética populacional, os seguintes parâmetros médios (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe foram obtidos: uma meia-vida terminal de 15,4 dias (34,4%); um *clearance* sistêmico de 16,8 mL/h (38,1%); e um volume de distribuição em estado de equilíbrio de 7,47 L (10,1%). A  $C_{min}$  média (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe atingida em estado de equilíbrio com um regime de indução de 3 mg/kg foi de 19,4 µg/mL (74,6%).

#### **YERVOY® em combinação com nivolumabe**

Quando ipilimumabe 1 mg/kg foi administrado em combinação com nivolumabe 3 mg/kg, análises de sensibilidade constataram que o *clearance* de nivolumabe foi maior em indivíduos com maior LDH na linha basal (até 44%) e menor albumina na linha basal (< 20%), e maior (~20%) na presença de ADA para nivolumabe.

Quando administrado em combinação com nivolumabe, o *clearance* de ipilimumabe não foi alterado na presença de anticorpos anti-ipilimumabe e o *clearance* de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe.

#### **YERVOY® em combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia**

Quando ipilimumabe a 1 mg/kg foi administrado em combinação com nivolumabe a 360 mg e com



2 ciclos de quimioterapia, o *clearance* de ipilimumabe aumentou em aproximadamente 22% e o *clearance* de nivolumabe foi reduzido em aproximadamente 10%, o que não foi considerado clinicamente significativo.

- **Populações especiais**

O *clearance* de ipilimumabe aumentou com o aumento no peso corporal e com o aumento de lactato desidrogenase (LDH) basal; entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário para LDH ou peso corporal elevados após a administração em mg/kg. O *clearance* de ipilimumabe não foi afetado pela idade (faixa de 23 - 88 anos), sexo, uso concomitante de budesonida, status de desempenho (Performance Status), status de HLA-A2\*0201, insuficiência hepática leve, insuficiência renal leve a moderada, imunogenicidade e terapia prévia sistêmica para o câncer. O efeito da raça não foi examinado, uma vez que não havia dados suficientes sobre grupos étnicos não caucasianos. Nenhum estudo controlado foi realizado para avaliar a farmacocinética de ipilimumabe na população pediátrica ou em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Com base na análise de exposição-resposta em 497 pacientes com melanoma avançado, a sobrevida global (OS) foi independente da terapia anticâncer sistêmica prévia.

*Comprometimento renal*

O efeito do comprometimento renal sobre o *clearance* de ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve (TFG < 90 e  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 349), moderado (TFG < 60 e  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 82) ou grave (TFG < 30 e  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 4) em comparação com pacientes com função renal normal (TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 350) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre pacientes com comprometimento renal leve a moderado e pacientes com função renal normal (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Comprometimento renal**).

*Comprometimento hepático*

O efeito do comprometimento hepático sobre o *clearance* do ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total  $1,0 \times$  a  $1,5 \times$  LSN ou AST > LSN, conforme definido usando os critérios do National Cancer Institute de disfunção hepática, n = 76) em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina total e AST  $\leq$  LSN, n = 708) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre os pacientes com insuficiência hepática leve e função hepática normal. O ipilimumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total >  $1,5 \times$  a  $3 \times$  LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total >  $3 \times$  LSN e qualquer AST) (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Comprometimento hepático**).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando YERVOY® é administrado em combinação, deve-se verificar a informação dos demais componentes da terapia de combinação antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com ipilimumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. YERVOY® em associação com nivolumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com YERVOY® em associação com nivolumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

YERVOY® está associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva (reações adversas relacionadas ao sistema imunológico) provavelmente devido a seu mecanismo de ação. As reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais, podem envolver os sistemas gastrointestinal, hepático, cutâneo, nervoso, endócrino ou outros órgãos e sistemas. Embora a maioria das reações adversas relacionadas ao sistema imunológico tenham ocorrido durante o período de indução, reações que iniciaram meses após a última dose de YERVOY® também foram relatadas. Salvo se uma etiologia alternativa tiver sido identificada, a ocorrência de diarreia, aumento na frequência de evacuações, fezes com sangue, elevações nos testes de função hepática (LFT), erupções cutâneas (*rash*) e endocrinopatia deve ser considerada inflamatória e relacionada a YERVOY®. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado são essenciais para minimizar as complicações de ameaça à vida.

Corticosteroides sistêmicos em altas doses com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para o tratamento de reações adversas graves relacionadas ao sistema imunológico.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com YERVOY® em combinação com nivolumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Ipilimumabe em combinação com nivolumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

As orientações para o manejo de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico ligadas ao YERVOY® monoterapia ou YERVOY® em combinação com nivolumabe são descritas abaixo.

### **Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico**

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações gastrointestinais graves relacionadas ao sistema imunológico. Fatalidades decorrentes de perfuração gastrointestinal foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia com YERVOY® 3 mg/kg em um estudo de Fase 3 de melanoma avançado (inoperável ou metastático) (MDX010-20, vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), a mediana de tempo para o início de reações gastrointestinais graves ou fatais (Grau 3 - 5) relacionadas ao sistema imunológico foi de 8 semanas (variando de 5 - 13 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes de tratamento especificadas por protocolo, a resolução (definida como melhora da severidade para leve [Grau 1] ou menor ou basal) ocorreu na maioria dos casos (90%), com uma mediana de tempo, do início até a resolução, de 4 semanas (variando de 0,6 - 22 semanas).

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, colite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 2 meses (variação: 1,1 a 19 meses). A colite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 4,1% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. Sessenta por cento (60%) dos pacientes com colite receberam corticosteroides

em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 15 dias (variação: 9 dias a 1,1 mês). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da colite após o reinício do tratamento.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas gastrointestinais que possam ser indicativos de colite ou perfuração gastrointestinal relacionada ao sistema imunológico. A apresentação clínica pode incluir diarreia, aumento da frequência de evacuações, dor abdominal ou hematoquezia, com ou sem febre. Em estudos clínicos, colite relacionada ao sistema imunológico foi associada à evidência de inflamação na mucosa, com ou sem ulcerações, e à infiltração linfocítica e neutrofílica. Infecção/reativação de Citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteroides. Exames laboratoriais (incluindo CMV, outras etiologias virais, cultura, *Clostridium difficile*, óvulos e parasitas) devem ser realizados mediante apresentação de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras formas alternativas.

As recomendações de tratamento de diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v4). Os pacientes com diarreia leve a moderada (Grau 1 ou 2) (aumento no número de evacuações em até 6 evacuações ao dia) ou suspeita de colite leve a moderada (por exemplo, dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe. Aconselha-se o tratamento sintomático (por exemplo, loperamida, reposição de líquido) e monitoramento cuidadoso. Se sintomas leves a moderados voltarem a ocorrer ou persistirem por 5 - 7 dias, a dose programada de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa e terapia com corticosteroides (por exemplo, prednisona 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia ou equivalente) deve ser iniciada. Se ocorrer resolução aos Graus 0 - 1 ou retorno ao basal, YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com diarreia ou colite grave (Grau 3 ou 4) (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso em altas doses deve ser iniciada imediatamente (em estudos clínicos, foi usada metilprednisolona 2 mg/kg/dia). Uma vez que a diarreia e os outros sintomas estejam controlados, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Em estudos clínicos, a redução rápida (em períodos < 1 mês) resultou em recorrência da diarreia ou colite em alguns pacientes. Os pacientes devem ser avaliados quanto a evidências de perfuração gastrointestinal ou peritonite.

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosteroides ou a substituição da terapia com corticosteroides deve ser considerada na colite relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteroides se outras causas forem excluídas (incluindo infecção/reativação de CMV avaliada com PCR viral na biópsia e outras etiologias bacterianas, virais ou parasíticas). Em estudos clínicos, uma dose única de infliximabe 5 mg/kg foi adicionada, a não ser que fosse

contraindicada. Infiximabe não deve ser usado se houver suspeita de perfuração gastrointestinal ou sepse (vide bula de infliximabe).

### **Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico**

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Insuficiência hepática fatal foi relatada em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico moderada a grave ou fatal (Grau 2 - 5) variou entre 3 e 9 semanas desde o início do tratamento. Com as orientações do tratamento especificadas por protocolo, o tempo até a resolução variou entre 0,7 e 2 semanas.

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, hepatite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 20% (10/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 1,3 mês (variação: 22 dias a 4,1 meses). A hepatite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 6,1% e em 14,3% dos pacientes, respectivamente. Setenta por cento (70%) dos pacientes com hepatite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 14 dias (variação: 3 dias a 34 meses). A resolução completa ocorreu em 70% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da hepatite após o reinício do tratamento.

As transaminases e a bilirrubina hepáticas devem ser avaliadas antes de cada dose de YERVOY®, uma vez que alterações laboratoriais iniciais podem ser indicativas de surgimento de hepatite relacionada ao sistema imunológico (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Elevações nos testes de função hepática (TFHs) podem se desenvolver na ausência de sintomas clínicos.

Aumentos na aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total devem ser avaliados para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infecções, progressão do tumor ou medicação concomitante, e monitorados até a resolução. Biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Para pacientes com elevação de transaminase Grau 2 ou bilirrubina total, a dose programada de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa e os TFHs devem ser monitorados até a resolução. Após a melhora, YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada e o tratamento de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Para os pacientes com elevações de transaminase Grau 3 ou 4 ou bilirrubina, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg diariamente ou equivalente) deve ser iniciada imediatamente. Nesses pacientes, os TFHs devem ser monitorados até a normalização. Uma vez que esses sintomas forem resolvidos e os TFHs mostrarem melhora sustentada ou retornarem ao basal, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Elevações nos TFHs durante a redução podem ser manejadas com um aumento na dose de corticosteroide e uma redução mais lenta.

Para os pacientes com elevações significativas nos TFHs que são refratárias à terapia com corticosteroide, a adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroide pode ser considerada. Em estudos clínicos, micofenolato mofetil foi usado em pacientes sem resposta à terapia com corticosteroide ou que tiveram elevação no TFHs durante a redução do corticosteroide que não foi responsiva a um aumento na dose de corticosteroides (vide bula de micofenolato mofetil).

### **Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico**

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Stevens Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica fatal (TEN) foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY® foram predominantemente leves ou moderados (Grau 1 ou 2) e responsivos à terapia sintomática. Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg no estudo MDX010-20, a mediana de tempo até o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2 - 5) foi de 3 semanas (variando entre 0,9 e 16 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes especificadas por protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana de tempo a partir do início até resolução de 5 semanas (variando entre 0,6 - 29 semanas).

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 35% (17/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 6 dias a 3,1 meses). A erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico levou à suspensão do tratamento em 6,1% dos pacientes. Doze por cento (12%) dos pacientes com erupção cutânea receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 8 dias (variação: 1 a 15 dias). A resolução completa ocorreu em 65% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da erupção cutânea após o reinício do tratamento.

A erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY® devem ser tratados com base na gravidade. Os pacientes com reação adversa leve a moderada (Grau 1 ou 2) podem continuar com a terapia

com YERVOY® e com tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos). Para erupção cutânea ou prurido leve a moderado que persiste por 1 a 2 semanas e não melhora com corticosteroides tópicos, a terapia com corticosteroide via oral deve ser iniciada (exemplo prednisona 1 mg/kg uma vez ao dia ou equivalente).

Para pacientes com reação adversa cutânea grave (Grau 3), a dose programada de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa. Se os sintomas iniciais melhorarem para leve (Grau 1) ou se resolverem, YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com erupção cutânea muito grave (Grau 4) (incluindo SJS e TEN) ou prurido grave (Grau 3) (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) deve ser iniciada imediatamente. Uma vez que a erupção cutânea ou prurido estiver controlado, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

YERVOY® deve ser usado com cautela em pacientes que já tiveram anteriormente uma reação adversa grave de pele ou sofreram risco de vida em uma terapia anterior de estímulo imune de câncer.

### **Reações adversas neurológicas relacionadas ao sistema imunológico**

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações adversas neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Guillain-Barré fatal foi relatada em estudos clínicos. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular. Também pode ocorrer neuropatia sensorial.

Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial com duração > 4 dias devem ser avaliadas e causas não inflamatórias, como progressão da doença, infecções, síndromes metabólicas e uso de medicação concomitante devem ser excluídas. Para os pacientes com neuropatia motora moderada (Grau 2) (com ou sem comprometimento sensorial) possivelmente relacionada a YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe, a dose programada deve ser suspensa. Se os sintomas neurológicos foram resolvidos a níveis basais, YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia sensorial grave (Grau 3 ou 4) com suspeita de relação com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes devem ser tratados de acordo com diretrizes institucionais para

tratamento de neuropatia sensorial e corticosteroides intravenosos (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) devem ser iniciados imediatamente.

Sinais progressivos de neuropatia motora devem ser considerados como relacionados ao sistema imunológico e tratados de acordo. YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia motora grave (Grau 3 ou 4), independentemente da causalidade (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

### **Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico**

YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode causar inflamação dos órgãos do sistema endócrino, manifestada como hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), e os pacientes podem apresentar sintomas não específicos, que podem ser semelhantes com outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A apresentação clínica mais comum inclui cefaleia e fadiga. Os sintomas também podem incluir defeitos no campo visual, mudanças de comportamento, distúrbios eletrolíticos e hipotensão. Crise adrenal como causa dos sintomas do paciente deve ser excluída. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados.

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, hipofisite ocorreu em 4% (2/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses (variação: 3 a 4,3 meses). A hipofisite levou à suspensão do tratamento em 2% dos pacientes. Um paciente com hipofisite recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) durante 6 dias.

Insuficiência adrenal ocorreu em 18% (9/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 2,8 meses (variação: 1,4 a 8 meses). A insuficiência adrenal levou à suspensão do tratamento em 4% dos pacientes. Um paciente com insuficiência adrenal recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) durante 1,2 mês. A resolução completa ocorreu em 22% dos pacientes.

Hipotireoidismo ou a tireoidite resultante em hipotireoidismo ocorreu em 22% (11/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 3,3 meses (variação: 1,4 a 16,2 meses). A resolução completa ocorreu em 46% dos pacientes.

Hipertireoidismo ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 1,4 mês (variação: 1,4 a 2,8 meses). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes.

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico moderada a muito grave (Grau 2



- 4) variou entre 7 e quase 20 semanas a partir do início do tratamento. A endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico observada em estudos clínicos foi geralmente controlada com terapia imunossupressora e terapia de reposição hormonal.

Se houver algum sinal de crise adrenal como desidratação grave, hipotensão ou choque, é recomendada a administração imediata de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticoide, e o paciente deve ser avaliado quanto à presença de sepse ou infecções. Se houver sinal de insuficiência adrenal, mas o paciente não estiver em crise adrenal, investigações adicionais devem ser consideradas, incluindo avaliação laboratorial e por imagem. A avaliação dos resultados laboratoriais quanto à função endócrina pode ser realizada antes de a terapia com corticosteroide ser iniciada. Se em exames de imagem a hipófise ou os testes laboratoriais de função endócrina estiverem anormais, é recomendado um curso curto de terapia com corticosteroide em altas doses (por exemplo, dexametasona 4 mg a cada 6h ou equivalente) para tratar a inflamação da glândula afetada, e a dose programada de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Atualmente não se sabe se o tratamento com corticosteroide reverte a disfunção da glândula. Reposição hormonal apropriada também deve ser iniciada. Pode ser necessária terapia de reposição hormonal a longo prazo.

Uma vez que os sintomas ou anormalidades laboratoriais estejam controlados e a melhora geral do paciente for evidente, o tratamento com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado e a redução de corticosteroides deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

### **Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico**

As reações adversas adicionais a seguir, suspeitas de serem relacionadas ao sistema imunológico, foram relatadas em pacientes tratados com monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg no estudo MDX010-20: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Além disso, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência múltipla de órgãos e pneumonite foram relatadas em pacientes tratados com YERVOY® 3 mg/kg + vacina peptídica gp100 no estudo MDX010-20. Casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados no período pós-comercialização. Casos fatais ou graves da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) podem acontecer em pacientes que receberam anticorpos inibidores de receptores CTLA-4 tanto antes ou após transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT). Os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para evidências da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) para intervenção imediata, se necessária. Considere o risco *versus* benefício do tratamento com anticorpos inibidores de receptores CTLA-4 após transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT). Se forem graves (Grau 3 ou 4), essas reações podem exigir terapia imediata com corticosteroide em altas doses e descontinuação de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe (vide seção **8.**

**POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Para a uveíte, irite ou episclerite relacionadas a YERVOY®, colírio de corticosteroide deve ser considerado conforme indicado clinicamente.

Rejeição de órgãos sólidos transplantados foi reportada em uso pós-comercialização em pacientes tratados com anticorpos bloqueadores do receptor CTLA-4. O tratamento com ipilimumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplantes de órgãos sólidos (vide seção 9.

**REAÇÕES ADVERSAS, Experiência pós-comercialização**).

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, pneumonite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 8,3 meses (variação: 1,2 a 17,5 meses). A pneumonite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 6,1% e em 4,1% dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com pneumonite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 23 dias (variação: 12 dias a 1,4 mês). A resolução completa ocorreu em 60% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da pneumonite após o reinício do tratamento.

**Populações especiais**

Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário no SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no estudo clínico principal MDX010-20 (vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Pacientes com metástases cerebrais ativas ou histórica também foram excluídos do estudo CA209-214.

Os pacientes com estado funcional inicial  $\geq 2$ , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e pacientes que tenham recebido imunossuppressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos do estudo clínicos pivotal do CPCNP CA2099LA (vide 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Na ausência de dados para pacientes com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, metástases cerebrais ativas e pacientes que tenham recebido imunossuppressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, nivolumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, depois de uma avaliação criteriosa do potencial benefício/risco numa base individual para tratamento do CPCNP em primeira linha.

Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo CA209-743.

- Idosos acima de 75 anos: Os dados disponíveis em pacientes idosos ( $\geq 75$  anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia devem ser utilizados

com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

### **Reação infusional**

Houve relatos isolados de reações infusionais graves nos estudos clínicos. No caso de uma reação infusional grave, a infusão de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser descontinuada e a terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe com monitoramento cuidadoso. Pré-medicação com antipirético e anti-histamínico pode ser considerada.

### **Pacientes com doença autoimune**

Os pacientes com histórico de doença autoimune (exceto vitiligo e deficiências endócrinas adequadamente controladas, tais como hipotireoidismo), incluindo aqueles que necessitam de terapia imunossupressora sistêmica para doença autoimune pré-existente ou para manutenção de transplante de órgãos, não foram avaliados em estudos clínicos. O ipilimumabe é um potencializador de célula T que permite a ocorrência de resposta imunológica (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Mecanismo de ação**) e pode interferir com a terapia imunossupressora, resultando em uma exacerbação da doença subjacente ou risco elevado de rejeição ao transplante. YERVOY® deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa, nos quais ativação imunológica adicional pode ser um potencial risco à vida, YERVOY® deve ser usado com cautela em outros pacientes com histórico de doença autoimune, após consideração cuidadosa a respeito dos potenciais riscos e benefícios de maneira individual.

### **Administração concomitante com vemurafenibe**

Em um estudo de fase 1, elevações em teste de função do fígado grau 3 assintomáticas (ALT/AST com ou sem bilirrubina total) foram relatadas em 6 dos 10 pacientes tratados com a combinação de YERVOY® (3 mg/kg) e vemurafenibe (960 mg ou 720 mg duas vezes ao dia), administrados simultaneamente. Com base nesses dados, a administração concomitante de YERVOY® e vemurafenibe não é recomendada fora de um estudo clínico. Estes resultados não afetam o uso atualmente aprovado de YERVOY® em monoterapia (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

### **Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre a carcinogenicidade ou mutagenicidade de ipilimumabe em animais ou humanos.

Estudos de fertilidade não foram realizados para o ipilimumabe. Assim, o efeito de YERVOY® na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

### **Gravidez**

Não existem dados sobre o uso de ipilimumabe em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal mostraram toxicidade reprodutiva (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Dados pré-clínicos**). O IgG1 humano cruza a barreira placentária. O risco potencial do tratamento no desenvolvimento do feto é desconhecido. YERVOY® não é recomendado durante a gestação ou em mulheres com potencial para engravidar que não usam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o risco potencial.

### **Categoria de risco na gravidez: C**

**Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Lactação**

O ipilimumabe mostrou estar presente em níveis muito baixos no leite de macacos cinomólogos fêmeas tratados durante a gestação. Não se sabe se o ipilimumabe é excretado no leite humano. A secreção de IgGs no leite humano é geralmente limitada e IgGs têm baixa biodisponibilidade oral. A exposição sistêmica significativa do lactente não é esperada e nenhum efeito sobre recém-nascidos/lactentes é previsto. Entretanto, devido ao potencial para reações adversas em recém-nascidos/lactentes, deve-se decidir sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com YERVOY®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que YERVOY® não os afeta de forma adversa.

### **Pacientes em dieta controlada de sódio**

Cada mL de YERVOY® contém 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sódio. Esta informação deve ser considerada quando YERVOY® for usado no tratamento de pacientes com dieta controlada em sódio.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal humano que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos. Em um estudo de interações medicamentosas, ipilimumabe não teve um efeito significativo sobre a farmacocinética de substratos do CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 e CYP3A4, quando co-administrado com substratos destas isoenzimas CYP (dacarbazina ou paclitaxel/carboplatina).

**Outras formas de interação:**

- **Corticosteroides**

O uso basal de corticosteroides sistêmicos, antes do início de YERVOY<sup>®</sup>, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de YERVOY<sup>®</sup>. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados após o início do uso de YERVOY<sup>®</sup> para tratar as reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. O uso de corticosteroides sistêmicos após o início do tratamento com YERVOY<sup>®</sup> não parece comprometer a eficácia de YERVOY<sup>®</sup>.

- **Anticoagulantes**

Sabe-se que o uso de anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Uma vez que a hemorragia gastrointestinal é uma reação adversa ao YERVOY<sup>®</sup> (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes que necessitarem de terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorados cuidadosamente.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o produto sob refrigeração entre 2°C a 8°C. Não congelar. Proteger os frascos da luz.

Solução para infusão: do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A estabilidade química e física em uso do concentrado não diluído ou diluído (entre 1 e 4 mg/mL) foi demonstrada em 24 horas entre 2°C a 8°C. Se não for usada imediatamente, a solução para infusão (não diluída ou diluída) pode ser armazenada por até 24 horas em um refrigerador (2°C a 8°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.**

### **Características físicas e organolépticas**

YERVOY® é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro. Poucas partículas podem estar presentes.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento deve ser realizado sob supervisão de médicos experientes no tratamento de câncer.

### **Posologia**

- **Melanoma Metastático ou Irressecável (monoterapia)**

O regime de indução recomendado de YERVOY® é 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Os pacientes devem receber todo o regime de indução (4 doses) conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento das lesões existentes. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY® deve ser realizada somente após à conclusão da terapia de indução.

No estudo MDX010-20, tratamento adicional com YERVOY® (terapia de reindução com 4 doses) foi oferecido àqueles pacientes que desenvolveram progressão da doença (PD) após resposta completa ou parcial (CR ou PR) anterior ou após doença estável (SD) com duração superior a 3 meses a partir da primeira avaliação tumoral. O regime de reindução recomendado foi de 3 mg/kg administrado por via intravenosa a cada 3 semanas em um total de 4 doses, conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento de lesões existentes. Devido ao número limitado de pacientes que receberam terapia de re-indução, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada em relação à eficácia da re-indução de YERVOY® (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Testes de função hepática (TFHs) e função da tireoide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY®. Além disso, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, incluindo diarreia e colite, devem ser avaliados durante o tratamento com YERVOY® (vide Tabelas 2A, 2B e seção **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

- **Melanoma Metastático ou Irressecável (em combinação com nivolumabe)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 3 mg/kg, administrada na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, após 1mg/kg de nivolumabe, administrados no mesmo dia, a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses.

Após a conclusão de 4 doses da combinação, administrar nivolumabe na forma de agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Consulte a bula de nivolumabe para informações completas sobre administração e cronograma.

- **Carcinoma de Células Renais (CCR)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 1 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos em combinação com nivolumabe 3 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses.

Esta fase é seguida por uma segunda fase na qual 240mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada duas semanas ou 480mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 4 semanas. A primeira dose de nivolumabe como monoterapia deve ser administrada após 3 semanas da administração da última dose da combinação de YERVOY® com nivolumabe.

- **Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 1 mg/kg administrado na forma de infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 360 mg administrado na forma de infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Verifique a Bula de nivolumabe para obter as informações sobre a posologia recomendada.

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 1 mg/kg a cada 6 semanas, administrada na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, em combinação com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas ou com 360mg de nivolumabe a cada 3 semanas, administrado na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 3 mg/kg, administrada na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, após 1mg/kg de nivolumabe, administrados no mesmo dia, a cada 3 semanas pelas primeiras 4 doses. Após a conclusão de 4 doses da combinação, administrar nivolumabe na forma de agente único até toxicidade intolerável ou progressão da doença. Consulte a bula de nivolumabe para informações completas sobre administração e cronograma.

- **Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)**

A dose recomendada de YERVOY® é de 1 mg/kg administrada por via intravenosa por 30 minutos a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 360 mg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas, e quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas. Após a conclusão de 2 ciclos de quimioterapia, o tratamento é continuado com YERVOY® 1 mg/kg a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 360 mg administrado por via intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.

O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente para CCR e CHC. Paciente com MPM e CPCNP deve ser tratado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento de YERVOY® em combinação com nivolumabe ou nivolumabe monoterapia para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

Quando administrado em combinação com nivolumabe, ou com nivolumabe e quimioterapia, nivolumabe deverá ser administrado primeiro seguido de YERVOY® e então quimioterapia no mesmo dia quando aplicável.

**- Descontinuação permanente do tratamento ou suspensão das doses**

O tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico pode exigir a suspensão de uma dose ou descontinuação permanente da terapia com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe e instituição de corticosteroide sistêmico em altas doses. Em alguns casos, a adição de outra terapia imunossupressora pode ser considerada (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Redução da dose não é recomendada.

Orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses programadas são descritas nas Tabelas 2A e 2B. Orientações detalhadas sobre o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

**Tabela 2A: Quando descontinuar permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe**

<b>Descontinue permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com</b>
---



<p>nivolumabe nos pacientes com as reações adversas descritas a seguir.</p> <p>O tratamento dessas reações adversas também pode exigir terapia sistêmica de corticosteroides em altas doses se houver comprovação/demonstração ou suspeita de que estão relacionadas ao sistema imunológico (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para orientações de tratamento detalhadas).</p>	
<b><u>Reações adversas graves ou de ameaça à vida.</u></b>	<b>Grau NCI-CTCAE v4<sup>a</sup></b>
<p><b>Gastrointestinais:</b></p> <p>Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa no número de evacuações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarreia ou colite de Grau 3 ou 4</li> </ul>
<p><b>Hepáticas:</b></p> <p>Elevações graves em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4</li> </ul>
<p><b>Cutâneas:</b></p> <p>Erupção cutânea de ameaça à vida (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido disseminado grave interferindo nas atividades diárias ou exigindo intervenção médica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupção cutânea Grau 4 ou prurido Grau 3</li> </ul>
<p><b>Neurológicas:</b></p> <p>Novo início ou piora da neuropatia motora ou sensorial grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia motora ou sensorial Grau 3 ou 4</li> </ul>
<p><b>Outros sistemas orgânicos<sup>b</sup>:</b></p> <p>(exemplo. nefrite, disfunção renal, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações relacionadas ao sistema imunológico <math>\geq</math> Grau 3<sup>c</sup></li> <li>• Distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico <math>\geq</math> Grau 2 NÃO respondendo à terapia imunossupressora tópica</li> </ul>

<sup>a</sup> Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer. Versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>b</sup> Qualquer outra reação adversa em sistemas orgânicos demonstrada ou suspeita de estar relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de descontinuar YERVOY<sup>®</sup> monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser baseada na gravidade.

° Os pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3 ou 4) controlada com terapia de reposição hormonal podem continuar com a terapia.

**Tabela 2B: Quando suspender a dose de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe**

<b>Suspenda a dose de YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe<sup>a</sup> em pacientes com as reações adversas descritas a seguir relacionadas ao sistema imunológico. Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para obter diretrizes de tratamento detalhadas.</b>	
<b><u>Reações adversas leves a moderadas</u></b>	<b>Ação</b>
<b>Gastrointestinais:</b> Diarreia ou colite moderadas que não sejam controladas com tratamento clínico ou que persista (5 - 7 dias) ou ocorra novamente	1. Suspenda a dose até que a reação adversa se resolva para Grau 1 ou Grau 0 (ou volte ao valor basal) e o manejo com corticosteroides esteja completo. 2. Se ocorrer resolução, retome a terapia <sup>d</sup> . 3. Se a resolução não ocorrer, continue a suspender as doses até a resolução e, então, retome o tratamento <sup>d</sup> . 4. Descontinue YERVOY® se a resolução para Grau 1 ou Grau 0 ou o retorno ao valor basal não ocorrer.
<b>Hepáticas:</b> Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 2 <sup>b</sup>	
<b>Cutâneas:</b> Erupção cutânea moderada a grave (Grau 3) <sup>b</sup> ou prurido disseminado/intenso independente de etiologia	
<b>Endócrinas:</b> Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, como hipofisite e tireoidite não adequadamente controladas com terapia de reposição hormonal ou terapia imunossupressora de alta dose	
<b>Neurológicas:</b> Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial moderadas (Grau 2) <sup>b</sup> (com duração superior a 4 dias)	
<b>Outras reações adversas moderadas<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> Não é recomendada qualquer redução na dose de YERVOY®.

<sup>b</sup> Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer. Versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>c</sup> Qualquer outra reação adversa em sistema orgânico que for considerada relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de suspender uma dose deve ser baseada na gravidade.

<sup>d</sup> Até a administração de todas as 4 doses ou 16 semanas a partir da primeira dose, o que ocorrer antes.

- **População pediátrica**

A segurança e eficácia do YERVOY® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. YERVOY® não deve ser usado em crianças com menos de 18 anos de idade.

- **Populações especiais**

*Pacientes idosos*

Nenhuma diferença geral na segurança e eficácia foi relatada entre pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e jovens ( $< 65$  anos). Nenhum ajuste de dose específico é necessário nessa população.

Os dados disponíveis em pacientes idosos ( $\geq 75$  anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

*Comprometimento renal*

A segurança e a eficácia de YERVOY® não foram estudadas nos pacientes com comprometimento renal. Na análise dos dados de farmacocinética populacional de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento renal leve e moderado pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**).

*Comprometimento hepático*

A segurança e a eficácia de YERVOY® não foram estudadas nos pacientes com comprometimento hepático. Na análise farmacocinética populacional dos dados de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento hepático leve pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento hepático moderado (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**). YERVOY® deve ser administrado com cautela em pacientes com níveis de transaminase  $\geq 5$  vezes LSN ou níveis de bilirrubina maiores que 3 vezes LSN dos níveis basais (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

**Método de administração:**

O período de infusão recomendado é de 30 minutos para CCR, MPM e CPCNP (1 mg/kg) e para Melanoma e CHC (3 mg/kg).

YERVOY® pode ser usado para a administração intravenosa sem diluição ou pode ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) em concentrações entre 1 e 4 mg/mL.

YERVOY® não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou por bolus.

Quando administrado em associação com nivolumabe e quimioterapia, nivolumabe deve ser administrado primeiro, seguido por YERVOY® e depois pela quimioterapia, no mesmo dia. Utilizar sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

### **Precauções especiais para descarte e outro tipo de manuseio**

A preparação deve ser realizada por pessoas treinadas de acordo com as regras das boas práticas, especialmente em relação a assepsia.

#### **- Cálculo da dose:**

A dose prescrita para o paciente é dada em mg/kg. Com base na dose prescrita, calcule a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais de um frasco de YERVOY® concentrado para gerar a dose total para o paciente.

- Cada frasco de 10 mL de YERVOY® concentrado fornece 50 mg de ipilimumabe;
- A dose de ipilimumabe total em mg = o peso do paciente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de YERVOY® concentrado para preparar a dose (mL) = dose total em mg, dividido por 5 (a concentração de YERVOY® concentrado é 5 mg/mL).

#### **- Preparando a infusão:**

Tome cuidado para garantir o manuseio asséptico quando preparar a infusão. A infusão deve ser preparada em capela de fluxo laminar ou capela segura usando precauções padrões para o manuseio seguro de agentes intravenosos.

YERVOY® pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada;

ou

- Após diluição em até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de diluentes para 1 parte de concentrado). A concentração final deve variar de 1 a 4 mg/mL. Para diluir o YERVOY® concentrado, você pode usar:
  - Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
  - Solução injetável de glicose de 50 mg/mL (5%)

#### **ETAPA 1:**

- Deixe que o número apropriado de frascos de YERVOY® permaneça em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos.

- Inspeção visualmente YERVOY<sup>®</sup> concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. YERVOY<sup>®</sup> concentrado é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro que pode conter uma pequena quantidade de materiais particulados claros. O frasco deve ser descartado se a solução estiver turva, com descoloração pronunciada (a solução deve ser amarelo claro) ou tiver material particulado estranho, além do material particulado claro.
- Retire o volume necessário de YERVOY<sup>®</sup> concentrado (5 mg/mL) usando uma seringa estéril apropriada.

#### ETAPA 2:

- Transfira o concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou bolsa IV (PVC ou não PVC).
- Se aplicável, dilua com o volume exigido de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose de 50 mg/mL (5%). Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual.

#### Administração:

A infusão de YERVOY<sup>®</sup> não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus.

Administre a infusão de YERVOY<sup>®</sup> por via intravenosa durante um período de 30 minutos (melanoma, CRC, CHC, MPM e CPCNP).

Quando administrado em combinação com nivolumabe, nivolumabe deverá ser administrado primeiro seguido de YERVOY<sup>®</sup> no mesmo dia.

A infusão de YERVOY<sup>®</sup> não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

Utilize um equipo de infusão e um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de YERVOY<sup>®</sup> é compatível com:

- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e náilon (0,2 µm)

Lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) no final da infusão.

Qualquer resíduo de medicamento não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

Para segurança e eficácia desta apresentação, YERVOY® não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### YERVOY® monoterapia – Resumo do perfil de segurança

YERVOY® foi administrado a aproximadamente 10.000 pacientes em um programa clínico avaliando seu uso em várias doses e tipos de tumor. Salvo se especificado de outra forma, os dados abaixo refletem a exposição a YERVOY® a 3 mg/kg em estudos clínicos de melanoma. No estudo de Fase 3 MDX010-20, (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), os pacientes receberam uma mediana de 4 doses (variando de 1 - 4).

YERVOY® está mais comumente associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo as reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de YERVOY® (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** para o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico).

Em pacientes que receberam monoterapia de 3 mg/kg de YERVOY® no estudo MDX010-20, as reações adversas relatadas em maior frequência ( $\geq 10\%$ ) foram diarreia, erupção cutânea, prurido, fadiga, náusea, vômito, redução de apetite e dor abdominal. A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou Grau 2).

Em 10% dos pacientes a terapia com YERVOY® foi descontinuada devido a reações adversas.

### Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em pacientes com melanoma avançado que foram tratados com YERVOY® 3 mg/kg em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 3.

Essas reações são apresentadas por sistema orgânico e por frequência. A frequência é definida como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito rara ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas de forma decrescente de gravidade. As taxas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico em pacientes HLA-A2\*0201 positivos que receberam YERVOY® no estudo MDX010-20 foram semelhantes às observadas no programa clínico geral.

O perfil de segurança de YERVOY® 3 mg/kg em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados em todos os estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 75; tratado) e em pacientes sem terapia prévia em um estudo observacional retrospectivo (n = 120) foi semelhante ao daqueles pacientes com melanoma avançado previamente tratado.

**Tabela 3: Reações adversas em pacientes com melanoma avançado tratados com YERVOY® 3 mg/kg**

<b>Infecções e infestações</b>	
Incomum	seps <sup>a</sup> , choque séptico <sup>a</sup> , infecção no trato urinário, infecção no trato respiratório
<b>Neoplasias benignas, malignas e não-especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>	
Comum	dor tumoral
Incomum	síndrome paraneoplásica
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	
Comum	anemia, linfopenia
Incomum	anemia hemolítica <sup>b</sup> , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Incomum	hipersensibilidade, reações relacionadas à infusão
Muito rara	reação anafilática (choque)
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Comum	hipopituitarismo (incluindo hipofisite) <sup>b</sup> , hipotireoidismo <sup>b</sup>
Incomum	insuficiência adrenal <sup>b</sup> , hipertireoidismo <sup>b</sup> , hipogonadismo
<b>Distúrbios do metabolismo e de nutrição</b>	
Muito comum	redução de apetite
Comum	desidratação, hipocalcemia
Incomum	hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral
<b>Transtornos psiquiátricos</b>	
Comum	estado confusional
Incomum	alterações no estado mental, depressão, redução de libido
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	neuropatia sensorial periférica, tontura, cefaleia, letargia
Incomum	síndrome de Guillain-Barré <sup>a,b</sup> , meningite (asséptica), síncope, neuropatia craniana, edema cerebral, neuropatia periférica, ataxia, tremor, mioclonia, disartria
<b>Distúrbios oculares</b>	
Comum	visão turva, dor no olho
Incomum	uveíte <sup>b</sup> , hemorragia vítrea, irite <sup>b</sup> , acuidade visual reduzida, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Muito raro	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>c</sup>
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum	arritmia, fibrilação atrial

<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	hipotensão, rubor, fogacho
Incomum	vasculite, angiopatia <sup>a</sup> , isquemia periférica, hipotensão ortostática
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum	dispneia, tosse
Incomum	insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda <sup>a</sup> , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite, rinite alérgica
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Muito comum	diarreia <sup>b</sup> , vômito, náusea
Comum	hemorragia gastrointestinal, colite <sup>a,b</sup> , constipação, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal
Incomum	perfuração gastrointestinal <sup>a,b</sup> , perfuração no intestino grosso <sup>a,b</sup> , perfuração intestinal <sup>a,b</sup> , peritonite (infeccioso) <sup>a</sup> , gastroenterite, diverticulite, pancreatite (autoimune), enterocolite, úlcera gástrica, úlcera no intestino grosso, esofagite, inflamação na mucosa ileal, estomatite
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Comum	função hepática anormal
Incomum	insuficiência hepática <sup>a,b</sup> , hepatite, hepatomegalia, icterícia
<b>Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	erupção cutânea <sup>b</sup> , prurido <sup>b</sup>
Comum	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, alopecia, sudorese noturna, pele seca
Incomum	necrólise epidérmica tóxica (incluindo síndrome de Stevens Johnson) <sup>a,b,d</sup> , vasculite leucocitoclástica, esfoliação cutânea, eczema, alterações da cor do cabelo
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comum	artralgia, mialgia, dor musculoesquelética <sup>e</sup> , espasmos musculares
Incomum	polimialgia reumática, artrite
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomum	insuficiência renal <sup>a</sup> , glomerulonefrite <sup>b</sup> , acidose tubular renal
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama</b>	
Incomum	amenorreia
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Muito comum	fadiga, reação no local da injeção, piroxia
Comum	calafrios, astenia, edema, dor, doenças semelhantes à gripe (sintomas)
Incomum	insuficiência múltipla de órgãos <sup>a,b</sup>
Rara	síndrome da resposta inflamatória sistêmica <sup>a</sup>



Investigações	
Comum	ALT elevada <sup>b</sup> , AST elevado <sup>b</sup> , bilirrubina sanguínea elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada, redução de peso
Incomum	gama-glutamil transferase elevada, creatinina sanguínea elevada, hormônio estimulante da tireoide sanguíneo elevado, cortisol sanguíneo reduzido, corticotrofina sanguínea reduzida, lipase elevada <sup>b</sup> , amilase sanguínea elevada <sup>b</sup> , testosterona sanguínea reduzida
Rara	prolactina anormal no sangue

<sup>a</sup> Incluindo desfecho fatal

<sup>b</sup> Informações adicionais sobre essas reações adversas potencialmente inflamatórias são fornecidas em "Descrição das reações adversas selecionadas" e na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. Os dados apresentados nessas seções refletem principalmente a experiência do estudo Fase 3, MDX010-20.

<sup>c</sup> Reportada no período pós-comercialização.

<sup>d</sup> Paciente desenvolveu Síndrome de Stevens-Johnson que evoluiu para necrólise epidérmica tóxica.

<sup>e</sup> Dor musculoesquelética é um termo que inclui: dor nas costas, dor no osso, dor musculoesquelética do peito, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dores nas extremidades e dor espinhal.

Reações adversas adicionais não relacionadas na Tabela 3 foram relatadas em pacientes que receberam outras doses (< ou > 3 mg/kg) de YERVOY<sup>®</sup> em estudos clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram em uma frequência < 1%: meningismo, miocardite, derrame no pericárdio (pericardite), cardiomiopatia, hepatite autoimune, eritema multiforme, nefrite autoimune, tireoidismo autoimune, hiperpituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária, hipoparatiroidismo, tireoidite, episclerite, blefarite, edema no olho, esclerite, arterite temporal, fenômeno de Raynaud, proctite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, psoríase, hematúria, proteinúria, hormônio estimulante da tireoide reduzido no sangue, gonadotrofina sanguínea reduzida, tiroxina reduzida, leucopenia, policitemia, sintomas semelhantes a miastenia grave, síndrome de liberação de citocinas, sarcoidose, hipoacusia neurossensorial, neuropatia central autoimune (encefalite), miosite, polimiosite e miosite ocular.

## **YERVOY<sup>®</sup> em combinação com nivolumabe – Resumo do perfil de segurança**

### *Melanoma*

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg (n=448) em melanoma, as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náusea (26%), pirexia (19%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vômitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), dor de cabeça (11%) e dispneia (10%). A maior parte dessas reações adversas foram de grau leve a moderado (Graus 1 ou 2).

Entre os pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg no CA209-067, 154 (49%) tiveram o primeiro aparecimento das reações adversas Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 147 pacientes deste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 47 (32%) apresentaram ao menos uma reação adversa Grau 3 ou 4 durante a fase de agente único.

### CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n = 547), com um mínimo de 17,5 meses de acompanhamento, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), apetite reduzido (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo, que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos uma reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único. Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento do estudo CA209-214 em CCR, não foram identificados novos sinais de segurança.

### CHC

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em Carcinoma Hepatocelular (n=49), as reações adversas mais comuns (relatadas em  $\geq 20\%$  dos pacientes) foram erupção cutânea (53%), prurido (53%), dor musculoesquelética (41%), diarreia (39%), tosse (37%), redução de apetite (35%), fadiga (27%), pirexia (27%), dor abdominal (22%), cefaleia (22%), redução de peso (20%), hipotireoidismo (20%), tontura (20%) e náusea (20%).

Reações adversas sérias ocorreram em 59% dos pacientes. O tratamento foi descontinuado em 35% dos pacientes, e foi adiado em 65% dos pacientes em decorrência de uma reação adversa.

As reações adversas sérias relatadas em  $> 4\%$  dos pacientes foram pirexia, anemia, diarreia, elevação de AST, insuficiência adrenal, ascite, hemorragia por varizes esofágicas, hiponatremia, elevação de bilirrubina sérica e pneumonite.

As reações adversas clinicamente importantes relatadas em  $< 10\%$  dos pacientes que receberam YERVOY® com nivolumabe foram hiperglicemia (8%), colite (4%) e elevação de creatina fosfoquinase sérica (2%).

MPM e CCEE

No conjunto de dados de ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCEE e MPM (n = 622), com um acompanhamento mínimo de 13,1 a 22,1 meses, respectivamente, as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram fadiga (32%), erupção cutânea (31%), diarreia (27%), náusea (23%), pirexia (21%), redução do apetite (20%), constipação (20%), dor musculoesquelética (19%), prurido (19%), hipotireoidismo (14%) e pneumonia (11%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 62% para ipilimumabe em combinação com nivolumabe e a duração mediana da terapia foi de 3,79 meses (95% IC: 3,52, 4,60).

**Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=448 para melanoma; n=547 para CCR; n=49 para CHC e n=622 para MPM e CCEE) são apresentadas na Tabela 4. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 4: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY® em combinação com nivolumabe**

	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg em melanoma*	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR**	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg em CHC*	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE
<b>Infecções e infestações</b>				
Muito comum	-	-	-	pneumonia
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	-	infecção do trato respiratório superior
Incomum	bronquite	bronquite, meningite asséptica	-	-
<b>Distúrbios do sistema linfático e do sangue</b>				

Comum	eosinofilia	-	eosinofilia	-
Incomum	-	eosinofilia	-	-
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>				
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomum	sarcoidose	-	-	-
<b>Distúrbios endócrinos</b>				
Muito comum	hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	hipotireoidismo, insuficiência adrenal	hipotireoidismo
Comum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, hipertireoidismo, tireoidite.	insuficiência adrenal, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus	hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus, tireoidite
Incomum	cetoacidose diabética, diabetes mellitus	cetoacidose diabética, hipopituitarismo	-	-
<b>Distúrbios de metabolismo e de nutrição</b>				
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite
Comum	desidratação	desidratação	-	-
Incomum	-	acidose metabólica	-	-
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>				
Comum	hepatite	hepatite	hepatite	hepatite
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Muito comum	Dor de cabeça			
Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	tontura, cefaleia, neuropatia autoimune	-

			(incluindo paralisia facial e do nervo abducente)	
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo fibular, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite <sup>c</sup>	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave <sup>a</sup>	-	encefalite
<b>Distúrbios oculares</b>				
Comum	visão turva, uveíte	visão turva	-	-
Incomum	-	uveíte	-	uveíte
<b>Distúrbios cardíacos</b>				
Comum	taquicardia	taquicardia	-	-
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) <sup>a</sup> , fibrilação atrial, miocardite <sup>a,c</sup>	arritmia (incluindo arritmia ventricular), -	-	miocardite
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Comum	hipertensão	hipertensão	hipertensão	-
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Muito comum	dispneia	-	-	-
Comum	pneumonite <sup>a</sup> , embolia pulmonar <sup>a</sup> , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural	pneumonite <sup>a</sup>
Incomum	derrame pleural	-	-	-
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				

Muito comum	colite <sup>a</sup> , diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	diarreia, vômito, náusea	diarreia, náusea	diarreia, náusea, constipação
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação	colite, pancreatite
Incomum	perfuração intestinal <sup>a</sup> , gastrite, duodenite	gastrite	-	-
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
Muito comum	erupção cutânea <sup>b</sup> , prurido	erupção cutânea <sup>b</sup> , prurido	erupção cutânea <sup>b</sup> , prurido	erupção cutânea <sup>b</sup> , prurido
Comum	vítiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	pele seca, urticária, eritema	-
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vítiligo, eritema multiforme, alopecia, psoríase	-	-
Rara	necrólise epidérmica tóxica <sup>a,c</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>c</sup>	-	-	-
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelética <sup>d</sup> , artralgia	-	dor musculoesquelética <sup>d</sup>
Comum	dor musculoesquelética <sup>d</sup>	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	dor musculoesquelética <sup>d</sup> , artralgia, miopatia	artrite
Incomum	espondiloartropatia, Síndrome de	polimialgia reumática, miosite	-	miosite

	Siogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) <sup>a,c</sup> , rabdomiólise <sup>a,c</sup>	(incluindo polimiosite), rabdomiólise		
<b>Distúrbios renais e urinários</b>				
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) <sup>a</sup>	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)		insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomum	nefrite túbulo-intersticial	nefrite túbulo-intersticial	-	-
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	fadiga, mal-estar	fadiga, pirexia
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	doença semelhante à gripe, pirexia	-
Incomum	dor torácica	-	-	-
<b>Investigações</b>				
Comum	Redução de peso	Redução de peso	Redução de peso	

\* ipilimumabe em combinação com nivolumabe para as primeiras 4 doses e, depois, seguidas de monoterapia com nivolumabe em melanoma e CHC.

\*\* ipilimumabe em combinação com nivolumabe para as primeiras 4 doses e, depois, seguidas de monoterapia com nivolumabe em CCR.

<sup>a</sup> Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.

<sup>b</sup> Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide.

<sup>c</sup> Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.

<sup>d</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

**YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia - Resumo do perfil de segurança**

CPCNP

No conjunto de dados de ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP (n = 358), as reações adversas mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram fadiga (36%), náusea (26%), erupção cutânea (25%), diarreia (20%), prurido (18%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (15%) e vômito (13%). A maior parte das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2). A duração mediana da terapia foi 6,1 meses (IC de 95% 4,93, 7,06) para ipilimumabe em combinação com nivolumabe e 2,4 meses (IC de 95% 2,30, 2,83) para quimioterapia à base de platina.

**Lista tabulada de reações adversas**

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com ipilimumabe a 1 mg/kg em combinação com nivolumabe a 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP (n = 358) são apresentadas na Tabela 5. Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ).



**Tabela 5: Reações adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia**

<b>Infecções e infestações</b>	
Comuns	conjuntivite, pneumonia, infecção do trato respiratório
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	
Comuns	neutropenia febril
Incomuns	eosinofilia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Comuns	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
<b>Distúrbios endócrinos</b>	
Muito comuns	hipotireoidismo
Comuns	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, tireodite
Incomuns	hipopituitarismo, hipoparatiroidismo
<b>Distúrbios metabólicos e da nutrição</b>	
Muito comuns	apetite reduzido
Comuns	desidratação, hipoalbumemia, hipofosfatemia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns	neuropatia periférica, tontura
Incomuns	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia facial e do nervo abducente), encefalite
<b>Distúrbios oculares</b>	
Comuns	olho seco
Incomuns	visão turva, episclerite
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomuns	taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Incomuns	hipertensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Comuns	pneumonite, dispneia, tosse
Incomuns	derrame pleural
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Muito comuns	náusea, diarreia, vômito
Comuns	constipação, estomatite, dor abdominal, colite, boca seca, pancreatite
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Comuns	hepatite
<b>Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo</b>	

Muito comuns	erupção cutânea <sup>a</sup> , prurido
Comuns	alopecia, pele seca, eritema, urticária
Incomuns	psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comuns	dor musculoesquelética <sup>b</sup> , artralgia, artrite
Incomuns	fraqueza muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comuns	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomuns	nefrite
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Muito comuns	fadiga
Comuns	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Incomuns	calafrios, dor torácica
<b>Investigações</b>	
Muito comuns	anemia <sup>c,d</sup> , trombocitopenia <sup>c</sup> , leucopenia <sup>c</sup> , linfopenia <sup>c</sup> , neutropenia <sup>c</sup> , aumento de fosfatases alcalinas <sup>c</sup> , aumento de transaminases <sup>c</sup> , aumento de creatinina <sup>c</sup> , aumento de amilase <sup>c</sup> , aumento de lipase <sup>c</sup> , hipocalcemia <sup>c</sup> , hipomagnesemia <sup>c</sup> , hiponatremia <sup>c</sup>
Comuns	aumento de hormônio tireoestimulante
Incomuns	gama-glutamilttransferase aumentada

<sup>a</sup> Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa e erupção medicamentosa.

<sup>b</sup> Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, mialgia, dor cervical, dor em extremidade e dor vertebral.

<sup>c</sup> As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de pacientes que apresentaram uma piora desde a linha basal nas medições laboratoriais.

<sup>d</sup> Anemia é um termo composto que inclui anemia ferropriva e redução de hemoglobina.

A descrição detalhada das anormalidades laboratoriais e das reações adversas selecionadas para YERVOY<sup>®</sup> em monoterapia e em combinação com nivolumabe ou com outros agentes terapêuticos pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA : <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=YERVOY> ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#YERVOY><sup>®</sup>. Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: [informacoes-medicas.brz@bms.com](mailto:informacoes-medicas.brz@bms.com) ou pelo telefone: 0800-727-6160.

**Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e,**

**embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

A dose máxima tolerada de YERVOY® não foi determinada. Em estudos clínicos, os pacientes receberam até 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS – 1.0180.0402

Responsável Técnica:

Tais Helena Daronco Conti

CRF-SP nº 35.315

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

927 South Curry Pike

Bloomington, Indiana - EUA

Ou

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manatí, Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

**Venda sob prescrição médica**

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/10/2024.



YERVOY® \_VPS\_v26\_17082021

**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.**

**Histórico de alteração para a bula**

**YERVOY**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20.07.2012	0602893/12-4	Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
19.10.2012	0854880/12-3	Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
17.05.2013	0392715/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
26.11.2013	991258/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
28.11.2013	1002467/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
25.02.2015	171602/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
02.07.2015	586601/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19.03.2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	06.04.2015	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
01.09.2016	2246728/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13.12.2013	1057723/13-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08.08.2016	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL

18.04.2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.04.2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.04.2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
03.01.2018	0002535/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17.12.2015	1106070/15-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	04.12.2017	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
27.09.2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27.09.2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27.09.2018	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
16.10.2018	0999963/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15.06.2018	0493590/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	15.10.2018	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
			0493752/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia					
11.01.2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11.01.2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11.01.2019	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
09.08.2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09.08.2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09.08.2019	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
07.10.2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07.10.2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07.10.2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	50mg/10mL

18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
19.11.2020	4085684/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06.12.2019	3394947/19-6 3394941/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia  1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	09.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
01.12.2020	4238668/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.09.2020	3177866/20-6 3177656/20-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia  1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	30.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
08.09.2021	3542573/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	04/06/2020 02/06/2020	1768004/20-2 1737713/20-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia  1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06.09.2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL

16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	16.09.2021	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50mg/10mL
23.05.2022	4199862/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	23.03.2022	202203230005PR	Carta de solicitação de excepcionalidade	05.05.2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VPS	50mg/10mL
05.10.2022	4781693/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	01.09.2021	3447144/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	03.10.2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
22.08.2023	0884580/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
			30.11.2021	4713347/21-3	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24.07.2023	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
09.11.2023	1236265238	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50mg/10mL
			NA	NA	NA	NA	7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL



20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	20.05.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
xx.10.2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	xx.10.2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	xx.10.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL