

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 E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 5 mg de ipilimumabe e os seguintes excipientes: 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)¹.

- **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 ALK⁵

- **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)².

- **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) irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁶

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

YERVOY® (ipilimumabe), em combinação com nivolumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável ou avançado³.

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 ramucirumabe³.

- **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) irressecável⁴.

- **Câncer colorretal (CRC)**

YERVOY® (ipilimumabe), em combinação com nivolumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos e **pediátricos com 12 anos ou mais** com câncer colorretal (CRC) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR).⁷

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

² CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

³ CID C22 - Carcinoma hepatocelular

⁴ CID C45 – Mesotelioma pleural maligno

⁵ CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

⁶ CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago

⁷ CID C18 - Neoplasia maligna do cólon

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 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 Irressecável ou Metastático (monoterapia)	MDX010-20	Um estudo de Fase 3, duplo-cego incluiu pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) que haviam sido tratados previamente com regimes contendo um ou mais dos seguintes medicamentos: interleucina-2 (IL-2), dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina (NCT00495066)	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% para gp100 (vacina peptídica, controle experimental)
	MDX010-20 MDX010-08 CA184004 CA184022	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)	Resultado mediano SG de ipilimumabe: 13,47 meses (11,20; 19,58); IC de 95%
	MDX010-20 CA184004 CA184022	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)	Resultado mediano SG de ipilimumabe: 9,07 meses (7,56; 10,94); IC de 95%
Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), primeira linha	CA209-067	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)	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. Principais desfechos secundários: TRO e DdR.
	CA209-069	Estudo Fase 2, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou	Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado.

		Metastático Previamente Não-tratados (NCT01927419)	Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses. Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.
Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático de risco alto ou intermediário (combinação), primeira linha	CA209-214	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Sunitinibe Monoterapia em Pacientes com Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT02231749)	Desfechos co-primários: SG, TRO 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), primeira linha	CA209-9DW	Estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado, multicêntrico de nivolumabe em combinação com ipilimumabe comparado com sorafenibe ou levantinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com Carcinoma Hepatocelular Avançado (NCT04039607)	Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,79 (IC de 95%). Mediana: 23,7 meses vs. 20,6 meses (IC de 95%). Principal desfecho secundário: TRO. Resultado: 36,1% vs. 13,2% (IC de 95%).
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	CA209-9LA	Estudo para tratamento de CPCNP de primeira linha, de fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe em	Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,69 (IC de 96,71%). Mediana: 14,1 meses versus 10,7 (IC de 95%)

ciclos de quimioterapia), primeira linha		combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina (NCT03215706)	
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (combinação com nivolumabe), primeira linha	CA209-648	Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado, aberto, de Nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em pacientes com Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irressecável, recorrente ou metastático, não tratado previamente. (NCT03143153)	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 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%).
Câncer Colorretal (em combinação com nivolumabe)	CA209-8HW	Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia ou nivolumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR virgens de tratamento no cenário metastático (NCT04008030)	Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia): SLP avaliada pelo BICR. Resultado: Mediana: não atingido (38,4, NE) vs 5,9 (4,4; 7,8) meses (IC 95%), respectivamente. Desfechos adicionais: TRO por BICR, SG e DdR. Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe): SLP por BICR Resultado: Mediana: NA (53,8, NE) vs 39,3 (22,1, NE) (IC de 95%). Desfecho adicional: TRO Resultado: 71% vs. 58% IC de 95%).
	CA209-142	Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em CRC MSI-H ou dMMR em pacientes que receberam quimioterapia combinada prévia à base de fluoropirimidina (NCT02060188)	Desfechos: TRO por BICR Resultado: 60% (50, 69%) vs. 56% (45, 67%) (IC de 95%) e DdR Resultados: 77% vs. 74%.

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

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 irresssecável 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® 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 ($\text{TFG} < 90$ e ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n = 349), moderado ($\text{TFG} < 60$ e ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n = 82) ou grave ($\text{TFG} < 30$ e ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n = 4) em comparação com pacientes com função renal normal ($\text{TFG} \geq 90$ mL/min/1,73 m²; 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. Infliximabe 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 ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos do estudo clínico 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 imunossupressores 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.

Em carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável (tratamento em primeira linha): pacientes que apresentavam pontuação de desempenho ECOG basal ≥ 2 antes do transplante hepático, doença hepática Child-Pugh C, histórico de metástases cerebrais concomitantes, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfeção ativa com HBV e HCV ou HBV e HDV doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo clínico. Os dados disponíveis em pacientes com CHC com Child-Pugh B são limitados. Na ausência de dados, nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser utilizado com cautela nessas populações após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício numa base individual.

CHC previamente tratado: Pontuação de Child-Pugh diferente de A na triagem; coinfeção ativa com HBV/HCV ou HBV/HDV.

Em CHC, um número maior de mortes dentro de 6 meses foi observado no tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação com lenvatinibe ou sorafenibe. Um risco aumentado de morte pode estar associado a características prognósticas desfavoráveis. Esse risco deve ser considerado antes de iniciar o tratamento de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com características prognósticas desfavoráveis.

- Idosos acima de 75 anos: Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 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 ou do cirurgião-dentista.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Este medicamento contém 23,0 mg de sódio/frasco-ampola de 10mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de 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[®], deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de YERVOY[®]. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados após o início do uso de YERVOY[®] para tratar as reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. O uso de corticosteroides sistêmicos após o início do tratamento com YERVOY[®] não parece comprometer a eficácia de YERVOY[®].

- **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[®] (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes que necessitarem de terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorados cuidadosamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o produto em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger 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 em geladeira (2°C a 8°C) por até 24 horas..

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, proteger da luz e armazenar em geladeira (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 3A, 3B e seção **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

Tabela 2: Dosagens recomendadas de YERVOY® em combinação

Indicação	Dosagem recomendada de	Duração da terapia
-----------	------------------------	--------------------

	YERVOY®	
Melanoma Metastático ou Irressecável	3 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 1 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por 4 doses. Após completar a fase de combinação, administrar nivolumabe como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável**
Carcinoma de Células Renais (CCR)	1 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 3 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por 4 doses. Após completar a fase de combinação, administrar nivolumabe como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável**
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	3 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 1 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por no máximo 4 doses. Após a conclusão de no máximo 4 doses da terapia de combinação, administrar nivolumabe na forma de agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos** em pacientes sem progressão da doença.
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) metastático	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas* e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas	Em combinação com nivolumabe até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença** O tratamento com quimioterapia à base de platina é descontinuado após 2 ciclos

Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença**
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas* ou 360 mg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.**
Câncer Colorretal	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 240 mg a cada 3 semanas* Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe por no máximo 4 doses. Após completar as 4 doses de terapia em combinação, administrar como agente único.**

*Infusão intravenosa por 30 minutos.

**Consulte a bula de nivolumabe para informações completas sobre dosagem e cronograma.

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 3A e 3B. Orientações detalhadas sobre o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 3A: Quando descontinuar permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe

Descontinue permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe nos pacientes com as reações adversas descritas a seguir. 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).	
<u>Reações adversas graves ou de ameaça à vida.</u>	Grau NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa no número de evacuações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	• diarreia ou colite de Grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	• Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4 • Pacientes com CHC: AST/ALT aumentada durante o tratamento para $> 10 \times \text{LSN}$ (independentemente da linha de base) ou elevação na bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$
Cutâneas: 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	• Erupção cutânea Grau 4 ou prurido Grau 3
Neurológicas: Novo início ou piora da neuropatia motora ou sensorial grave	• Neuropatia motora ou sensorial Grau 3 ou

	4
Outros sistemas orgânicos^b: (exemplo. nefrite, disfunção renal, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)	• Reações relacionadas ao sistema imunológico $\geq$ Grau 3^c • Distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico $\geq$ Grau 2 NÃO respondendo à terapia imunossupressora tópica

^a 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).

^b 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[®] monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser baseada na gravidade.

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

Tabela 3B: Quando suspender a dose de YERVOY[®] monoterapia ou em combinação com nivolumabe

Suspenda a dose de YERVOY[®] monoterapia ou em combinação com nivolumabe^a 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.	
<u>Reações adversas leves a moderadas</u>	Ação
Gastrointestinais: 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 ^d . 3. Se a resolução não ocorrer, continue a suspender as doses até a resolução e, então, retome o tratamento ^d . 4. Descontinue YERVOY [®]
Hepáticas: Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 2 ^b Pacientes com CHC com AST/ALT dentro dos limites normais basais e no tratamento aumenta para > 3 e $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 1 e $\leq 3 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 5 e $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 3 e $\leq 5 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 8 e $\leq 10 \times$ LSN	
Cutâneas: Erupção cutânea moderada a grave (Grau 3) ^b ou prurido	

disseminado/intenso independente de etiologia	se a resolução para Grau 1 ou Grau 0 ou o retorno ao valor basal não ocorrer.
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, como hipofisite e tireoidite não adequadamente controladas com terapia de reposição hormonal ou terapia imunossupressora de alta dose	
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial moderadas (Grau 2) ^b (com duração superior a 4 dias)	
Outras reações adversas moderadas^c	

^a Não é recomendada qualquer redução na dose de YERVOY®.

^b 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).

^c 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.

^d 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 exceto em pacientes pediátricos de 12 anos de idade ou mais em combinação com nivolumabe no tratamento de câncer colorretal (vide **1. INDICAÇÕES - Tratamento de Câncer Colorretal**).

- Populações especiais

Pacientes idosos

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

Os dados de pacientes com CRC MSI-H ou dMMR mostraram uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em comparação com aqueles com < 65 anos que receberam a mesma combinação (42%). Também foi observada uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos tratados com a combinação nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam nivolumabe como agente único (41%). Pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe com ipilimumabe

descontinuaram o tratamento devido a reações adversas em uma taxa maior (23%) em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam apenas nivolumabe (15%).

Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 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.

Em pacientes com MPM e CHC, houve taxas mais altas de reações adversas graves e descontinuação devido a reações adversas em pacientes com 75 anos ou mais (MPM: 68% e 35% e CHC: 67% e 35%, respectivamente) em comparação com todos os pacientes que receberam ipilimumabe com nivolumabe (MPM: 54% e 28% e CHC: 53% e 27%, respectivamente).

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 ≥ 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® concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. YERVOY® 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® 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® não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus.

Administre a infusão de YERVOY® 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® no mesmo dia.

A infusão de YERVOY® 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® 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 4.

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

Infecções e infestações

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

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

^a Incluindo desfecho fatal

^b 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.

^c Reportada no período pós-comercialização.

^d Paciente desenvolveu Síndrome de Stevens-Johnson que evoluiu para necrólise epidérmica tóxica.

^e 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® 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 neurosensorial, neuropatia central autoimune (encefalite), miosite, polimiosite e miosite ocular.

YERVOY® 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 CHC irresssecável (n=332), as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea (36%), prurido (34%), fadiga (33%) e diarreia (22%). As incidências de reações adversas de Grau 3 a 5 foram de 68% para nivolumabe em combinação com ipilimumabe seguidas por nivolumabe em monoterapia, e a duração mediana da terapia foi de 4,7 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em Carcinoma Hepatocelular previamente tratado (n=49), as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (47%), prurido (45%), diarreia (25%), hipotireoidismo (20%), fadiga (20%), insuficiência adrenal (14%), diminuição de apetite (12%), mal-estar (12%) e náusea (10%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 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).

CRC

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg para o tratamento de primeira linha CRC MSI-H ou dMMR (n=200), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (40%), diarreia (34%), prurido (27%), dor abdominal (25%) e náuseas (20%), erupção cutânea (19%), artralgia (18%), hipotireoidismo (16%), diminuição do apetite (16%), dor musculoesquelética (15%), mialgia (15%), constipação (14%), infecção do trato respiratório superior (13%), cefaleia (12%), pirexia (11%), insuficiência adrenal (10%) e vômitos (10%). A incidência de reações adversas de grau 3-5 foi de 49% para nivolumabe em associação com ipilimumabe seguido de nivolumabe em monoterapia e a duração mediana do tratamento foi de 13,5 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC metastático que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano (n=119), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (21,8%), diarreia (22,7%), erupção cutânea (19,3%), aumento das transaminases (18,5%), prurido (16,8%), pirexia (15,1%), hipotireoidismo (13,4%), náuseas (13,4%) e hipertireoidismo (10,9%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

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 previamente tratado; n=332 para CHC irressecável e n=622 para MPM e CCEE) são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (CRC após tratamento prévio com quimioterapia n=119 e CRC primeira linha n=200) são apresentadas na Tabela 6. 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 5: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY® em combinação com nivolumabe

	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com
--	---	--	---	---

	nivolumabe 1 mg/kg em melanoma*	3 mg/kg em CCR**	nivolumabe 1 mg/kg em CHC previamente tratado* e CHC irressecável	nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE
Infecções e infestações				
Muito comum	-	-	-	pneumonia
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	-	infecção do trato respiratório superior
Incomu m	bronquite	bronquite, meningite asséptica	-	-
Distúrbios do sistema linfático e do sangue				
Comum	eosinofilia	-	CHC previamente tratado: eosinofilia	-
Incomu m	-	eosinofilia	-	-
Distúrbios do sistema imunológico				
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	CHC previamente tratado: reação relacionada à infusão	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomu m	sarcoidose	-	-	-
Distúrbios endócrinos				
Muito comum	hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	CHC previamente tratado: hipotireoidismo, insuficiência adrenal CHC irressecável: hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipotireoidismo
Comum	insuficiência	insuficiência	CHC previamente	hipertireoidismo,

	adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, hipertireoidismo, tireoidite.	adrenal, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus	tratado: hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite CHC irressecável: hiperglicemia, insuficiência adrenal	insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus, tireoidite
Incomum	cetoacidose diabética, diabetes mellitus	cetoacidose diabética, hipopituitarismo	-	-
Distúrbios de metabolismo e de nutrição				
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	CHC previamente tratado e irressecável: diminuição de apetite	diminuição de apetite
Comum	desidratação	desidratação	-	-
Incomum	-	acidose metabólica	-	-
Distúrbios hepatobiliares				
Comum	hepatite	hepatite	CHC previamente tratado: hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso				
Muito comum	Dor de cabeça			
Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	CHC previamente tratado: tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)	-
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia,	polineuropatia, neuropatia autoimune	-	encefalite

	neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite ⁻	(incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave		
Distúrbios oculares				
Comum	visão turva, uveíte	visão turva	-	-
Incomum	-	uveíte	-	uveíte
Distúrbios cardíacos				
Comum	taquicardia	taquicardia	-	-
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , fibrilação atrial, miocardite ^{a,c}	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite ⁻	-	miocardite
Distúrbios vasculares				
Comum	hipertensão	hipertensão	CHC previamente tratado: hipertensão	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Muito comum	dispneia	-	CHC irressecável: tosse	-
Comum	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	CHC previamente tratado: pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural CHC irressecável: pneumonite ^a	pneumonite ^a
Incomum	derrame pleural	-	-	-
Distúrbios gastrintestinais				
Muito	colite ^a , diarreia,	diarreia, vômito,	CHC previamente	diarreia, náusea,

comum	vômito, náusea, dor abdominal	náusea	tratado: diarreia, náusea CHC irressecável: diarreia, dor abdominal, náusea	constipação
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	CHC previamente tratado: boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação CHC irressecável: colite, pancreatite	colite, pancreatite
Incomum	perfuração intestinal ^a , gastrite, duodenite	gastrite	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	CHC previamente tratado e CHC irressecável: erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido
Comum	vítiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	CHC previamente tratado: pele seca, urticária, eritema	-
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vítiligo, eritema multiforme, alopecia, psoríase	-	-
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,c} , Síndrome de Stevens-Johnson ^c	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelética	-	dor musculoesquelético

		^d , artralgia		^a ^d
Comum	dor musculoesquelética ^d	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	CHC previamente tratado: dor musculoesquelética ^d , artralgia, miopatia CHC irressecável: dor musculoesquelética ^d , artralgia	artrite
Incomum	espondiloartropatia, Síndrome de Sjogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,c} , rabdomiólise ^{a,c}	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise	-	miosite
Distúrbios renais e urinários				
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)		insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomum	nefrite túbulo-intersticial	nefrite túbulo-intersticial	-	-
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	CHC previamente tratado: fadiga, mal-estar CHC irressecável: fadiga, pirexia, edema	fadiga, pirexia
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	CHC previamente tratado: doença semelhante à gripe, pirexia	-
Incomum	dor torácica	-	-	-
Investigações				

Comum	Redução de peso	Redução de peso	CHC previamente tratado: 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.

^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.

^b 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.

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

^d 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.

Tabela 6: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY® em combinação com nivolumabe no tratamento de CRC

	YERVOY® 1mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg em CRC previamente tratado*	YERVOY® 1mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg em primeira linha de CRC
Infecções e infestações		
Muito comum		infecção do trato respiratório superior
Comum		pneumonia, bronquite
Incomum	Infecção viral do trato respiratório superior	
Distúrbios do sistema linfático e do sangue		
Comum		eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico		
Comum	sarcoidose	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomum	hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos		
Muito comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal

Comum	insuficiência adrenal, tireoidite, hipofisite, distúrbio autoimune da tireoide, hipopituitarismo	Hipertireoidismo, hipofisite, diabetes mellitus, tireoidite.
Incomum	insuficiência adrenocortical secundária	hipopituitarismo
Distúrbios de metabolismo e de nutrição		
Muito comum		diminuição de apetite, hiperglicemia
Comum	diminuição de apetite, desidratação	
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum		cefaleia
Comum	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	Tontura, neuropatia periférica, polineuropatia
Incomum	encefalite, parestesia	encefalite imunomediada, miastenia grave
Distúrbios oculares		
Incomum	visão turva	
Distúrbios cardíacos		
Incomum		miocardite ^a
Distúrbios vasculares		
Incomum	hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum		Tosse, dispneia
Comum	pneumonite, dispneia	pneumonite ^a
Incomum	tosse	
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum	diarreia, náusea	diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal
Comum	Dor abdominal, vômito, boca seca, dispepsia, colite, constipação, estomatite	boca seca, estomatite, colite, dispepsia
Incomum	pancreatite	gastrite, pancreatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Muito	erupção cutânea ^b , prurido	Prurido, erupção cutânea ^b

comum		
Comum	Pele seca, alopecia, eritema	Pele seca, eritema, alopecia
Incomum	psoríase	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Muito comum		Artralgia, dor musculoesquelética ^c
Comum	dor musculoesquelética ^d , artralgia, rigidez articular	artrite, miosite, fraqueza muscular
Incomum	artrite, miosite necrosante	polimialgia reumática, espasmos musculares
Distúrbios renais e urinários		
Comum	lesão renal aguda	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Comum	doença semelhante à gripe, calafrios, edema facial, edema, dor	Dor, dor torácica, calafrios
Incomum	dor torácica	
Investigações		
Comum	redução de peso	redução de peso

* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em CCR e CRC. ^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b 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. ^c Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^d 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 7. 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 7: Reações adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

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

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

^a 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.

^b 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.

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

^d 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® 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®>. Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: 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

Registro: 1.0180.0402

Produzido por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manati, Porto Rico - EUA

Importado e Registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/11/2025.





YERVOY®_VPS_v31_28082024