

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 50 mg de ipilimumab.
Um frasco para injetáveis de 40 ml contém 200 mg de ipilimumab.

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal anti-CTLA4 (IgG1 κ) totalmente humano, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado contém 0,1 mmol de sódio, equivalente a 2,30 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas), com um pH de 7,0 e uma osmolaridade de 260-300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

YERVOY é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento de cancro.

Posologia

Adultos

O regime de indução de YERVOY recomendado é de 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos cada 3 semanas para um total de 4 doses. Os doentes devem receber todo o regime de indução (4 doses) como tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou agravamento de lesões já existentes. A avaliação da resposta tumoral deve ser realizada apenas após o final da terapia de indução.

Os testes à função hepática (TFH) e à função da tiroide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY. Adicionalmente, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas

imunitárias, incluindo diarreia e colite, têm de ser avaliadas durante o tratamento com YERVOY (ver tabelas 1A, 1B e secção 4.4).

Interrupção permanente do tratamento ou atrasar doses

A gestão das reações adversas imunitárias pode requerer atrasar uma dose ou a interrupção permanente da terapia com YERVOY e a instituição de corticosteroides sistémicos em doses elevadas. Em alguns casos, pode ser considerada a adição de outra terapia imunossupressora (ver secção 4.4).

A redução da dose não é recomendada.

As normas orientadoras para a interrupção permanente ou para atrasar doses são descritas nas tabelas 1A e 1B. As normas orientadoras detalhadas para a gestão de reações adversas imunitárias são descritas na secção 4.4.

Tabela 1A Quando interromper permanentemente YERVOY	
Interromper permanentemente YERVOY em doentes com as seguintes reações adversas. A gestão destas reações adversas pode também requerer terapia com corticosteroides sistémicos em doses elevadas, caso tenha sido demonstrado ou se suspeite que sejam imunitárias (Ver secção 4.4 para normas orientadoras de gestão detalhadas).	
Reações adversas graves ou potencialmente fatais	Grau NCI-CTCAE v3^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarreia ou colite de grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AST ou ALT > 8 x LSN ou ▪ Bilirrubina total > 5 x LSN
Tecidos cutâneos: Erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erupção cutânea de grau 4 ou prurido de grau 3
Neurológicas: Aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatia motora ou sensorial de grau 3 ou 4
Outros sistemas de órgãos^b: (por exemplo, nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reações imunitárias de grau $\geq 3^c$ ▪ Afeções oculares imunitárias de grau ≥ 2 que NÃO respondem a terapia imunossupressora tópica

^a Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 3.0 dos critérios de terminologia comuns do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v3).

^b Quaisquer outras reações adversas que se tenha demonstrado, ou se suspeite, que sejam imunitárias, devem ser classificadas de acordo com CTCAE. A decisão relativamente à interrupção de YERVOY deve ser baseada na gravidade.

^c Os doentes com endocrinopatia grave (grau 3 ou 4) controlada com terapia de substituição hormonal podem prosseguir com a terapia.

LSN = limite superior normal

Tabela 1B Quando atrasar uma dose de YERVOY	
Atrasar uma dose de YERVOY^a em doentes com as seguintes reações adversas imunitárias. Ver secção 4.4 para normas orientadoras de gestão detalhadas.	
<u>Reações adversas ligeiras a moderadas</u>	Ação
Gastrointestinais: Diarreia ou colite moderadas que não são controladas com gestão médica, que persiste (5-7 dias) ou que é recorrente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atrasar a dose até a reação adversa voltar ao grau 1 ou grau 0 (ou voltar ao estado inicial). 2. Se houver resolução, retomar a terapia.^d 3. Se não houver resolução, continuar a atrasar as doses até resolução e depois retomar o tratamento.^d 4. Interromper YERVOY se não ocorrer resolução para grau 1 ou grau 0, ou para o basal.
Hepáticas: Elevações moderadas dos níveis de transaminases (AST ou ALT > 5 a ≤ 8 x LSN) ou bilirrubina total (> 3 a ≤ 5 x LSN)	
Tecidos cutâneos: Erupção cutânea moderada a grave (grau 3) ^b ou prurido disseminado/intenso independentemente da etiologia	
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, tais como hipofisite e tiroidite que não são adequadamente controladas com terapia de substituição hormonal ou terapia imunossupressora em doses elevadas	
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicada moderada (grau 2) ^b , fraqueza muscular ou neuropatia sensorial (duração superior a 4 dias)	
Outras reações adversas moderadas^c	

^a Não é recomendada a redução da dose de YERVOY.

^b Os graus de toxicidade estão de acordo a versão 3.0 dos critérios de terminologia comuns do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v3).

^c Quaisquer outras reações adversas sistémicas de órgãos consideradas imunitárias, devem ser classificadas de acordo com CTCAE. A decisão relativamente a atrasar uma dose deve ser baseada na gravidade.

^d Até administração de todas as 4 doses ou 16 semanas após a primeira dose, a situação que ocorrer mais cedo.
LSN = limite superior normal

População pediátrica

A segurança e eficácia de YERVOY em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. YERVOY não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 18 anos.

Populações especiais

Pessoas idosas

No geral, não foram notificadas diferenças na segurança ou eficácia entre os doentes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos). Não é necessário ajuste posológico nesta população.

Doentes com compromisso renal

A segurança e eficácia de YERVOY não foram estudadas em doentes com compromisso renal. Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico específico em doentes com disfunção renal ligeira a moderada (ver secção 5.2).

Doentes com afeção hepática

A segurança e eficácia de YERVOY não foram estudadas em doentes com afeção hepática. Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico específico em

doentes com afeção hepática ligeira (ver secção 5.2). YERVOY tem de ser administrado com precaução em doentes com níveis de transaminases ≥ 5 x LSN ou níveis de bilirrubina > 3 x LSN no basal (ver secção 5.1).

Modo de administração

O período de perfusão recomendado é de 90 minutos.

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

YERVOY não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ipilimumab está associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva (reações adversas imunitárias), provavelmente relacionadas com o seu mecanismo de ação. As reações adversas imunitárias, que podem ser graves ou potencialmente fatais, podem ser gastrointestinais, hepáticas, cutâneas, do sistema nervoso, do sistema endócrino ou de outros sistemas de órgãos. Apesar da maioria das reações adversas imunitárias ocorrer durante o período de indução, foi também notificado o aparecimento meses após a última dose de ipilimumab. Caso não tenha sido identificada uma etiologia alternativa, a diarreia, frequência de defecação aumentada, o sangue nas fezes, as elevações nos testes da função hepática, a erupção cutânea e a endocrinopatia têm de ser considerados inflamatórios e relacionados com ipilimumab. Um diagnóstico precoce e uma gestão adequada são essenciais para minimizar as complicações potencialmente fatais. Os corticosteroides sistémicos em doses elevadas com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para a gestão das reações adversas imunitárias graves. Estão descritas abaixo as normas orientadoras específicas de ipilimumab para as reações adversas imunitárias.

Reações gastrointestinais imunitárias

Ipilimumab está associado a reações gastrointestinais imunitárias graves. Em ensaios clínicos foram notificadas mortes devido a perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia num estudo de fase 3 de melanoma avançado (irressecável ou metastático) (MDX010-20, ver secção 5.1), a mediana do tempo para aparecimento de reações gastrointestinais imunitárias graves ou fatais (grau 3-5) foi de 8 semanas (intervalo 5 a 13 semanas) desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, na maioria dos casos (90%) ocorreu a resolução (definida como melhoria para ligeiro [grau 1] ou inferior ou para a gravidade no basal) com uma mediana de tempo de 4 semanas (intervalo 0,6 a 22 semanas) desde o aparecimento até à resolução.

Os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas gastrointestinais que podem ser indicativos de colite ou perfuração gastrointestinal imunitárias. A apresentação clínica pode incluir diarreia, aumento da frequência de defecações, dor abdominal ou hematoquezia, com ou sem febre. A diarreia ou a colite que ocorrem após o início de ipilimumab têm de ser prontamente avaliadas para excluir infeções ou outras etiologias alternativas. Em ensaios clínicos, a colite imunitária foi associada a evidência de inflamação das mucosas, com ou sem ulcerações, e infiltração de linfócitos e neutrófilos.

As recomendações de gestão da diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v3). Os doentes com diarreia (um aumento de defecações até 6 vezes por dia) ligeira a moderada (grau 1 ou 2) ou com suspeita de colite ligeira a moderada (por exemplo dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer em tratamento com ipilimumab. São aconselhados tratamento sintomático (por exemplo loperamida, reposição de fluidos) e monitorização cuidadosa. Se os sintomas ligeiros a moderados recorrerem ou persistirem durante 5-7 dias, a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada e deve ser iniciada a terapia com corticosteroides (por exemplo, 1 mg/kg de prednisona por via oral uma vez por dia, ou equivalente). Se ocorrer resolução para graus 0-1 ou para o valor inicial, ipilimumab pode ser retomado (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com diarreia ou colite graves (grau 3 ou 4) (ver secção 4.2) e deve ser iniciada imediatamente terapia intravenosa sistémica com doses elevadas de corticosteroides (em ensaios clínicos foram utilizados 2 mg/kg/dia de metilprednisolona). Quando a diarreia e outros sintomas estiverem controlados, pode-se começar a diminuir a dose de corticosteroides com base na avaliação clínica. Em ensaios clínicos, a diminuição rápida (durante períodos < 1 mês) resultou na recorrência de diarreia ou colite em alguns doentes. Os doentes têm de ser avaliados quanto a evidência de perfuração gastrointestinal ou peritonite.

A experiência de ensaios clínicos na gestão da diarreia ou colite refractária a corticosteroides é limitada. No entanto, pode ser considerada a adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroides. Em ensaios clínicos, foi adicionada uma dose única de 5 mg/kg de infliximab, a não ser que estivesse contraindicado. O infliximab não pode ser utilizado se houver suspeita de perfuração gastrointestinal ou septicemia (ver o Resumo das Características do Medicamento de infliximab).

Hepatotoxicidade imunitária

Ipilimumab é associado a hepatotoxicidade imunitária grave. Em ensaios clínicos foi notificada insuficiência hepática fatal (ver secção 4.8).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20, o tempo para o aparecimento de hepatotoxicidade imunitária moderada a grave ou fatal (grau 2-5) variou de 3 a 9 semanas desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, o tempo para a resolução variou de 0,7 a 2 semanas.

As transaminases hepáticas e a bilirrubina têm de ser avaliadas antes de cada dose de ipilimumab, uma vez que as alterações laboratoriais precoces podem ser indicativas do aparecimento de hepatite imunitária (ver secção 4.2). Podem-se desenvolver elevações nos testes à função hepática com ausência de sintomas clínicos. As elevações na AST e ALT ou bilirrubina total devem ser avaliadas para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infeções, progressão do tumor ou medicação concomitante e monitorizar até à resolução. As biópsias hepáticas de doentes que tinham hepatotoxicidade imunitária mostraram evidência de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Para os doentes com AST ou ALT elevada no intervalo de $> 5 \leq 8$ x LSN ou bilirrubina total elevada no intervalo de $> 3 \leq 5$ x LSN que se suspeite estar relacionada com ipilimumab, a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada e os testes à função hepática têm de ser monitorizados até à resolução. Após melhoria dos níveis dos testes à função hepática (AST e ALT ≤ 5 x LSN e bilirrubina total ≤ 3 x LSN), o ipilimumab pode ser retomado (ver secção 4.2).

Para os doentes com elevações das AST ou ALT > 8 x LSN ou bilirrubina > 5 x LSN que se suspeite estarem relacionadas com ipilimumab, o tratamento tem de ser permanentemente interrompido (ver secção 4.2) e deve ser instituída imediatamente terapia com corticosteroides sistémicos intravenosos em doses elevadas (por exemplo, 2 mg/kg/dia de metilprednisolona, ou equivalente). Nestes doentes, os testes à função hepática têm de ser monitorizados até à normalização. Após resolução dos sintomas e os testes à função hepática mostrarem uma melhoria sustentada ou voltarem aos valores basais, o início da diminuição dos corticosteroides deve ser baseado na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês. As elevações nos testes à função hepática durante a

diminuição podem ser geridas com um aumento na dose de corticosteroide e uma diminuição mais lenta.

Para os doentes com elevações significativas nos testes à função hepática refratários à terapia com corticosteroides, pode ser considerada a adição de agente imunossupressor alternativo ao regime com corticosteroides. Nos ensaios clínicos foi utilizado o micofenolato de mofetil nos doentes sem resposta à terapia com corticosteroides, ou que tivessem uma elevação no teste à função hepática durante a diminuição de corticosteroides que não respondeu a um aumento da dose de corticosteroides (ver o Resumo das Características do Medicamento do micofenolato de mofetil).

Reações adversas cutâneas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser imunitárias. Em ensaios clínicos foi notificada necrólise epidérmica tóxica fatal (ver secção 4.8).

As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab foram predominantemente ligeiros ou moderados (grau 1 ou 2) e responderam à terapia sintomática. Nos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20, a mediana do tempo para o aparecimento de reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (grau 2-5) desde o início do tratamento foi de 3 semanas (intervalo 0,9-16 semanas). Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana do tempo desde o aparecimento até à resolução de 5 semanas (intervalo 0,6 a 29 semanas).

As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab devem ser geridos com base na gravidade. Os doentes com uma reação adversa cutânea ligeira a moderada (grau 1 ou 2) podem permanecer na terapia com ipilimumab com tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos). Para a erupção cutânea ou prurido ligeiros a moderados que persistem durante 1 a 2 semanas e não melhoram com corticosteroides tópicos, deve ser iniciada a terapia oral com corticosteroides (por exemplo, 1 mg/kg de prednisona uma vez por dia, ou equivalente).

Para os doentes com uma reação adversa cutânea grave (grau 3), a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada. Se os sintomas iniciais melhorarem para ligeiros (grau 1) ou se houver resolução, a terapia com ipilimumab pode ser retomada (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com uma erupção cutânea muito grave (grau 4) ou prurido grave (grau 3) (ver secção 4.2), e deve ser instituída imediatamente terapia com corticosteroides sistémicos intravenosos em doses elevadas (por exemplo, 2 mg/kg/dia de metilprednisolona). Quando a erupção cutânea ou o prurido estiverem controlados, o início da diminuição de corticosteroides deve ser baseado na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês.

Reações neurológicas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas neurológicas imunitárias graves. Em ensaios clínicos foi notificado síndrome de Guillain-Barré fatal. Foram também notificados sintomas tipo miastenia grave (ver secção 4.8). Os doentes podem apresentar fraqueza muscular. Pode também ocorrer neuropatia sensorial.

A neuropatia motora inexplicável, a fraqueza muscular ou a neuropatia sensorial com duração > 4 dias têm de ser avaliadas e devem ser excluídas as causas não inflamatórias, tais como a progressão da doença, infeções, síndromes metabólicas e medicação concomitante. Para os doentes com neuropatia (motora, sensorial ou não) moderada (grau 2), provavelmente relacionada com ipilimumab, deve ser atrasada a dose programada. Se os sintomas neurológicos voltarem ao basal, o doente pode retomar ipilimumab (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com neuropatia sensorial grave (grau 3 ou 4) que se suspeite ser relacionada com ipilimumab (ver secção 4.2). Os doentes têm de ser tratados de acordo com as normas orientadoras institucionais para a gestão da neuropatia sensorial e

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

Os sinais progressivos de neuropatia motora têm de ser considerados imunitários e geridos em conformidade. Ipilimumab tem de ser permanentemente interrompido em doentes com neuropatia motora grave (grau 3 ou 4), independentemente da causalidade (ver secção 4.2).

Endocrinopatia imunitária

Ipilimumab pode causar inflamação dos órgãos do sistema endócrino, manifestando-se por hipofisite, hipofunção hipofisária, insuficiência suprarrenal e hipotiroidismo (ver secção 4.8), e os doentes podem apresentar sintomas não específicos que podem assemelhar-se a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A apresentação clínica mais frequente inclui cefaleias e fadiga. Os sintomas também podem incluir defeito do campo visual, alterações do comportamento, perturbação dos eletrólitos e hipotensão. A crise suprarrenal tem de ser excluída como causa dos sintomas do doente. A experiência clínica de endocrinopatia associada ao ipilimumab é limitada.

Nos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20, o tempo para o aparecimento de endocrinopatia imunitária moderada a muito grave (grau 2-4) variou de 7 a perto de 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia imunitária observada nos ensaios clínicos foi geralmente controlada com terapia imunossupressora e terapia de substituição hormonal.

Se houver quaisquer sinais de crise suprarrenal tais como desidratação grave, hipotensão ou choque, é recomendada a administração imediata de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticóide, e o doente tem de ser avaliado quanto à presença de sepsia ou infeções. Se houver sinais de insuficiência suprarrenal mas o doente não estiver em crise suprarrenal, devem ser consideradas investigações adicionais, incluindo avaliação laboratorial e imagiológica. A avaliação dos resultados laboratoriais para avaliar a função endócrina pode ser realizada antes de ser iniciada a terapia com corticosteroides. Se a imagiologia da hipófise ou os testes à função endócrina estiverem alterados, é recomendado um ciclo curto de terapia com corticosteroides em dose elevada (por exemplo, 4 mg de dexametasona cada 6 horas, ou equivalente) para tratar a inflamação da glândula afetada, e a dose de ipilimumab programada deve ser atrasada (ver secção 4.2). Atualmente desconhece-se se o tratamento com corticosteroides reverte a disfunção da glândula. Também deve ser iniciada a substituição hormonal adequada. Pode ser necessária a terapia de substituição hormonal a longo prazo.

Quando os sintomas ou alterações laboratoriais estiverem controlados e for evidente a melhoria geral do doente, o tratamento com ipilimumab pode ser retomado e o início da diminuição de corticosteroides deve ser baseada na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês.

Outras reações adversas imunitárias

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20 foram notificadas as reações adversas que se seguem, que se suspeita serem imunitárias: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Adicionalmente, em doentes tratados com 3 mg/kg de ipilimumab + vacina péptido gp100 no estudo MDX010-20 foram notificados irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência multiorgânica e pneumonite (ver secção 4.8).

Estas reações, se forem graves (grau 3 ou 4), podem requerer a terapia sistémica imediata com corticosteroides em dose elevada e a interrupção de ipilimumab (ver secção 4.2). Para a uveíte, irite ou episclerite relacionados com ipilimumab, devem ser considerados colírios com corticosteroides tópicos conforme medicamente indicado.

Populações especiais

Os doentes com melanoma ocular, melanoma primário do SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no ensaio clínico principal (ver secção 5.1).

Reação à perfusão

Em ensaios clínicos houve notificações isoladas de reações graves à perfusão. No caso de uma reação grave à perfusão, a perfusão de ipilimumab tem de ser interrompida e administrada terapia médica adequada. Os doentes com reação moderada à perfusão podem receber ipilimumab com monitorização cuidadosa. Pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Doentes com doença autoimune

Os doentes com antecedentes de doença autoimune (para além de vitiligo e de deficiências endócrinas adequadamente controladas como hipotireoidismo) incluindo os que requerem terapia imunossupressora sistémica para doença autoimune -preexistente ou para manutenção do enxerto de órgão transplantado não foram avaliados em ensaios clínicos. O ipilimumab é um potenciador das células T que permite a resposta imunitária (ver secção 5.1) e pode interferir com a terapia imunossupressora, resultando numa exacerbação da doença subjacente ou num risco aumentado de rejeição do enxerto. Ipilimumab deve ser evitado em doentes com doença autoimune ativa grave nos quais a ativação imunitária adicional seja iminente potencialmente fatal. Noutros doentes com antecedentes de doença autoimune, o ipilimumab deve ser utilizado com precaução após consideração cuidadosa do potencial risco-benefício para cada indivíduo.

Doentes com ingestão controlada de sódio

Cada ml do medicamento contém 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Administração concomitante com vemurafenib

Num ensaio de fase I, foram notificados aumentos assintomáticos de grau 3 das transaminases (ALT/AST > 5 × LSN) e da bilirrubina (bilirrubina total > 3 × LSN) com a administração concomitante de ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg BID ou 720 mg BID). Com base nestes dados preliminares, a administração concomitante de ipilimumab e vemurafenib não é recomendada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humano que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos.

Foi realizado um estudo de interação medicamentosa em que o ipilimumab foi administrado isoladamente e em associação com quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel/carboplatina) para avaliar a interação com isoenzimas CYP (especialmente CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 e CYP3A4) em doentes com melanoma avançado não previamente tratados. Não foram observadas interações farmacocinéticas fármaco-fármaco clinicamente relevantes entre o ipilimumab e paclitaxel/carboplatina, dacarbazina ou o seu metabolito 5-aminoimidazol-4-carboxamida.

Outras formas de interação

Corticosteroides

A utilização de corticosteroides sistémicos no basal, antes do início de ipilimumab, deve ser evitada devido à potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de ipilimumab. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de ipilimumab para tratar as reações adversas imunitárias. A utilização de corticosteroides sistémicos após o início do tratamento com ipilimumab não parece comprometer a eficácia de ipilimumab.

Anticoagulantes

Sabe-se que a utilização de anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Uma vez que a hemorragia gastrointestinal é uma reação adversa com ipilimumab (ver secção 4.8), os doentes que requerem terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorizados cuidadosamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ipilimumab em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A IgG1 humana atravessa a barreira placentária. O risco potencial do tratamento para os fetos em desenvolvimento é desconhecido. YERVOY não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco.

Amamentação

Verificou-se a presença de níveis muito baixos de ipilimumab no leite de macacos cinomolgos tratados durante a gravidez. A excreção de IgGs no leite humano é geralmente limitada e as IgGs têm uma baixa biodisponibilidade oral. Não se espera exposição sistémica significativa dos lactentes e não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados. No entanto, devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com YERVOY, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com YERVOY para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do ipilimumab na fertilidade. Consequentemente, o efeito de ipilimumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de YERVOY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Devido às potenciais reações adversas, tais como fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser avisados para terem precaução quando conduzirem ou operarem máquinas, até que saibam que ipilimumab não os afeta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ipilimumab foi administrado a aproximadamente 10.000 doentes num programa clínico avaliando a sua utilização com várias doses e em vários tipos de tumor. Os dados abaixo refletem a exposição a 3 mg/kg de ipilimumab em ensaios clínicos de melanoma, a não ser que seja especificado o contrário. No estudo MDX010-20 de fase 3 (ver secção 5.1), os doentes receberam uma mediana de 4 doses (intervalo 1-4).

Ipilimumab é mais frequentemente associado com reações adversas resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva. A maioria destas, incluindo as reações graves, tiveram resolução após o início de terapia médica adequada ou após ipilimumab ser retirado (ver secção 4.4 para a gestão de reações adversas imunitárias).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20, as reações adversas notificadas mais frequentemente ($\geq 10\%$ dos doentes) foram diarreia, erupção

cutânea, prurido, fadiga, náuseas, vômitos, apetite diminuído e dor abdominal. A maioria foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). A terapia com *Ipilimumab* foi interrompida devido a reações adversas em 10% dos doentes.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes com melanoma avançado tratados com 3 mg/kg de ipilimumab em ensaios clínicos (n= 767) estão apresentadas na tabela 2.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As taxas de reações adversas imunitárias nos doentes positivos para o HLA-A2*0201 que receberam ipilimumab no estudo MDX010-20 foram similares aos observados no programa clínico em geral.

O perfil de segurança do ipilimumab 3 mg/kg em doentes que não tenham feito quimioterapia prévia agrupados de ensaios clínicos de Fase 2 e 3 (n= 75; tratados) e em doentes não previamente tratados em dois estudos observacionais retrospectivos (n= 273 e n= 157) foi similar ao do melanoma avançado previamente tratado.

Tabela 2: Reações adversas em doentes com melanoma avançado tratados com 3 mg/kg de ipilimumab (n= 767) ^a	
Infeções e infestações	
Pouco frequentes	sepsia ^b , choque séptico ^b , infecção do trato urinário, infecção das vias respiratórias
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
Frequentes	dor tumoral
Pouco frequentes	síndrome paraneoplásico
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia, linfopenia
Pouco frequentes	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
Muito raras	reação anafilática
Doenças endócrinas	
Frequentes	hipofunção hipofisária (incluindo hipofisite) ^c , hipotireoidismo ^c
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal ^c , insuficiência adrenocortical secundária ^d hipertireoidismo ^c , hipogonadismo
Raros	tiroidite autoimune ^d , tiroidite ^d
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	apetite diminuído
Frequentes	desidratação, hipocaliemia
Pouco frequentes	hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral, hipocalcemia ^d
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	estado confusional
Pouco frequentes	mudanças do estado mental, depressão, libido diminuída
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	neuropatia sensorial periférica, tonturas, cefaleias, letargia
Pouco frequentes	síndrome Guillain-Barré ^{b,c} , meningite (assética), neuropatia central autoimune (encefalite) ^d , síncope, neuropatia craniana, edema cerebral, neuropatia periférica, ataxia, tremor, mioclonia, disartria
Raros	miastenia grave ^d

Afeções oculares	
Frequentes	visão turva, dor ocular
Pouco frequentes	uveíte ^c , hemorragia no vítreo, irite ^c , edema do olho ^d , blefarite ^d , acuidade visual diminuída, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Cardiopatias	
Pouco frequentes	arritmia, fibrilhação auricular
Vasculopatias	
Frequentes	hipotensão, afrontamento, rubor quente
Pouco frequentes	vasculite, angiopatia ^b , isquemia periférica, hipotensão ortostática
Raros	arterite temporal ^d
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	dispneia, tosse
Pouco frequentes	insuficiência respiratória, síndrome de sofrimento respiratório agudo ^b , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite, rinite alérgica
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia ^c , vômitos, náuseas
Frequentes	hemorragia gastrointestinal, colite ^{b,c} , obstipação, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal, inflamação da mucosa ^d
Pouco frequentes	perfuração gastrointestinal ^{b,c} , perfuração do intestino grosso ^{b,c} , perfuração intestinal ^{b,c} , peritonite ^b , gastroenterite, diverticulite, pancreatite, enterocolite, úlcera gástrica, úlcera do intestino grosso, esofagite, íleo ^d
Raros	proctite ^d
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	função hepática anormal
Pouco frequentes	insuficiência hepática ^{b,c} , hepatite, hepatomegalia, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea ^c , prurido ^c
Frequentes	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, eczema ^d , alopecia, suores noturnos, xerose cutânea
Pouco frequentes	necrólise epidérmica tóxica ^{b,c} , vasculite leucocitoclásica, exfoliação cutânea, alterações na cor do cabelo ^d
Raros	eritema multiforme ^d , psoríase ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos subcutâneos	
Frequentes	artralgia, mialgia, dor musculoesquelética, espasmos musculares
Pouco frequentes	polimialgia reumática, miosite ^d , artrite, fraqueza muscular ^d
Raros	polimiosite ^d
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	insuficiência renal ^b , glomerulonefrite ^c , nefrite autoimune ^d , acidose tubular renal, hematúria ^d
Raros	proteinúria ^d
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, reação no local da injeção, pirexia
Frequentes	arrepios, astenia, edema, dor, estado gripal ^d
Pouco frequentes	insuficiência multiorgânica ^{b,c} , síndrome de resposta inflamatória sistêmica ^d , reação associada a perfusão intravenosa

Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada ^c , aspartato aminotransferase aumentada ^c , fosfatase alcalina no sangue aumentada ^d , bilirrubinemia aumentada, peso diminuído
Pouco frequentes	gama-glutamiltransferase aumentada ^d , creatininemia aumentada, tiotropina no sangue aumentada, cortisol no sangue diminuído, corticotrofina no sangue diminuída, lipase aumentada ^c , amilasemia aumentada ^c , anticorpos antinucleares positivos ^d , testosterona no sangue diminuída
Raros	tiotropina no sangue diminuída ^d , tiroxina diminuída ^d , prolactinemia anormal ^d

- a As frequências são baseadas em dados agrupados de 9 ensaios clínicos em que se investigou a dose de 3 mg/kg de ipilimumab no melanoma.
- b Incluindo desfecho fatal.
- c É fornecida informação adicional sobre estas reações adversas potencialmente inflamatórias em “Descrição de reações adversas selecionadas” e na secção 4.4. Os dados apresentados nestas secções refletem principalmente a experiência do MDX010-20, um estudo de fase 3.
- d Foi incluída nas determinações da frequência informação fora dos 9 ensaios clínicos em melanoma completados.

Foram notificadas reações adversas adicionais não listadas na tabela 2 em doentes que receberam outras doses (quer < ou > 3 mg/kg) de ipilimumab em ensaios clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram numa frequência < 1%, salvo disposição em contrário: meningismo, miocardite, derrame pericárdico, cardiomiopatia, hepatite autoimune, eritema nodoso, pancreatite autoimune, hiperpituitarismo, hipoparatiroidismo, peritonite infecciosa, episclerite, esclerite, fenómeno de Raynaud, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, síndrome de libertação de citocinas, sarcoidose, gonadotrofina no sangue diminuída, leucopenia, policitemia, linfocitose, miosite ocular, e hipoacusia neurosensorial.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados para as reações adversas que se seguem, exceto onde for indicado, são baseadas em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia (n= 131) ou 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100 (n= 380) num estudo de fase 3 em melanoma avançado (irressecável ou metastático) (MDX010-20, ver secção 5.1). As normas orientadoras para gestão destas reações adversas são descritas na secção 4.4.

Reações gastrointestinais imunitárias

Ipilimumab é associado a reações gastrointestinais imunitárias graves. Foram notificados casos fatais devido a perfuração gastrointestinal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100.

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foram notificados diarreia e colite de qualquer gravidade em 27% e 8%, respetivamente. A frequência de diarreia grave (grau 3 ou 4) e de colite grave (grau 3 ou 4) foi de 5%. A mediana do tempo para o aparecimento de reações gastrointestinais imunitárias graves ou fatais (grau 3 a 5) desde o início do tratamento foi de 8 semanas (intervalo 5 a 13 semanas). Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, a resolução (definida como melhoria para ligeiro [grau 1] ou inferior ou para a gravidade no basal) ocorreu na maioria dos casos (90%) com uma mediana de tempo desde o aparecimento até à resolução de 4 semanas (intervalo 0,6 a 22 semanas). Nos ensaios clínicos, a colite imunitária foi associada à evidência de inflamação das mucosas, com ou sem ulcerações, e a infiltração de linfócitos e de neutrófilos.

Hepatotoxicidade imunitária

Ipilimumab é associado a hepatotoxicidade imunitária grave. Foi notificada insuficiência hepática fatal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia.

Foram notificados aumentos da AST e ALT de qualquer gravidade em 1% e 2% dos doentes, respetivamente. Não houve notificações de elevação da AST ou ALT grave (grau 3 ou 4). O tempo para o aparecimento de hepatotoxicidade imunitária moderada a grave ou fatal (grau 2-5) variou de 3 a

9 semanas desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, o tempo para a resolução variou de 0,7 a 2 semanas. Nos ensaios clínicos, as biópsias hepáticas de doentes que tinham hepatotoxicidade imunitária mostraram evidência de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

A hepatotoxicidade imunitária ocorreu mais frequentemente em doentes a receber ipilimumab em doses mais elevadas do que as recomendadas em associação com dacarbazina, do que em doentes a receber ipilimumab 3 mg/kg em monoterapia.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser imunitárias. Foi notificada necrólise epidérmica tóxica fatal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100 (ver secção 5.1).

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foram notificados erupções cutâneas e prurido de qualquer gravidade em 26% dos doentes. As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab foram predominantemente ligeiros (grau 1) ou moderados (grau 2) e responderam à terapia sintomática. A mediana do tempo para o aparecimento de reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (grau 2 a 5) desde o início do tratamento foi de 3 semanas (intervalo 0,9 a 16 semanas). Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana do tempo desde o aparecimento até à resolução de 5 semanas (intervalo 0,6 a 29 semanas).

Reações neurológicas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas neurológicas imunitárias graves. Foi notificado síndrome de Guillain-Barré fatal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100. Foram também notificados sintomas tipo miastenia grave em < 1% dos doentes que receberam doses mais elevadas de ipilimumab em ensaios clínicos.

Endocrinopatia imunitária

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foi notificada hipofunção hipofisária de qualquer gravidade em 4% dos doentes. Foi notificada insuficiência suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo de qualquer gravidade em 2% dos doentes. Foi notificada hipofunção hipofisária grave (grau 3 ou 4) em 3% dos doentes. Não houve notificações de insuficiência suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo graves ou muito graves (grau 3 ou 4). O tempo para o aparecimento de endocrinopatia imunitária moderada a muito grave (grau 2 a 4) variou de 7 a perto de 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia imunitária observada nos ensaios clínicos foi geralmente controlada com terapia de substituição hormonal.

Outras reações adversas imunitárias

Foram notificadas em < 2% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia as reações adversas que se seguem, que se suspeita serem imunitárias: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Adicionalmente, em doentes tratados com 3 mg/kg de ipilimumab em associação com a vacina péptido gp100 no estudo MDX010-20 foram notificados irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência multiorgânica e pneumonite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de ipilimumab não foi determinada. Nos ensaios clínicos, os doentes receberam até 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais
Código ATC: L01XC11.

Mecanismo de ação

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é um regulador chave da atividade das células T. O ipilimumab é um inibidor do ponto de controlo imunológico CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA-4, aumentando o número de células T efetoras reativas que mobilizam-se para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA-4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica anti-tumoral. Ipilimumab pode reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento do rácio células T efetoras intratumorais/células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com melanoma que receberam ipilimumab, a média das contagens absolutas dos linfócitos do sangue periférico aumentou durante o período das doses de indução. Nos estudos de fase 2 este aumento foi dependente da dose. No estudo MDX010-20 (ver secção 5.1), 3 mg/kg de ipilimumab com ou sem gp100 aumentou as contagens absolutas dos linfócitos durante o período das doses de indução, mas não foi observada alteração significativa das contagens absolutas dos linfócitos no grupo controlo de doentes que receberam apenas a vacina péptido gp100 investigacional. No sangue periférico dos doentes com melanoma foi observado um aumento médio na percentagem de HLA-DR + CD4 + e CD8 + células T ativadas após o tratamento com ipilimumab, consistente com o seu mecanismo de ação. Após o tratamento com ipilimumab foi também observado um aumento médio na percentagem das células CD4+ (CCR7 + CD45RA-) de memória central e células T CD 8+ e foi também observado um menor, mas significativo, aumento médio na percentagem das células T CD8+ (CCR7-CD45RA-) de memória efectora.

Imunogenicidade

Menos de 2% dos doentes com melanoma avançado que receberam ipilimumab em ensaios clínicos de fase 2 e 3 desenvolveram anticorpos contra o ipilimumab. Nenhum teve hipersensibilidade ou reação anafilática relacionada com a perfusão ou peri-perfusão. Não foram detetados anticorpos neutralizadores contra o ipilimumab. No geral, não foi observada associação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e as reações adversas.

Ensaio clínico

A vantagem na sobrevivência global (*overall survival*, OS) de ipilimumab na dose recomendada de 3 mg/kg em doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) previamente tratados foi demonstrada num estudo de fase 3 (MDX010-20). Os doentes com melanoma ocular, melanoma primário do SNC e metástases cerebrais ativas, vírus da imunodeficiência humana (VIH), hepatite B e hepatite C não foram incluídos no ensaio clínico principal. Adicionalmente, os doentes com estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) > 1 e melanoma das mucosas foram excluídos dos ensaios clínicos. Foram também excluídos os doentes sem metástases hepáticas com AST > 2,5 x LSN no basal, os doentes com metástases hepáticas com AST > 5 x LSN no basal e os doentes com bilirrubina total \geq 3 x LSN no basal.

Para os doentes com antecedentes de doença autoimune, ver também a secção 4.4.

MDX010-20

Um estudo de fase 3 em dupla ocultação que incluiu doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) que tinham sido previamente tratados com regimes contendo um ou mais dos seguintes: IL-2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina. Os doentes foram aleatorizados numa proporção 3:1:1 para receber 3 mg/kg de ipilimumab + vacina péptido gp100 (gp100), 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia ou apenas gp100. Todos os doentes eram do tipo HLA-A2*0201; este tipo de HLA sustenta a apresentação imunitária do gp100. Os doentes foram incluídos independentemente do seu estado basal da mutação BRAF. Os doentes receberam ipilimumab cada 3 semanas para um total de 4 doses como tolerado (terapia de indução). Os doentes com aumento aparente da carga tumoral antes de completar o período de indução continuaram no período de indução, conforme tolerado, se tivessem estado funcional adequado. A avaliação da resposta tumoral a ipilimumab foi realizada aproximadamente na Semana 12, após finalização da terapia de indução. Foi permitido tratamento adicional com ipilimumab (re-tratamento) aos doentes com progressão da doença após resposta clínica inicial (resposta parcial ou completa) ou após doença estável (de acordo com os critérios modificados da OMS) > 3 meses desde a primeira avaliação tumoral. O objetivo principal foi a OS no grupo de ipilimumab + gp100 vs. o grupo gp100. Os objetivos chave secundários foram OS no grupo de ipilimumab + gp100 vs. o grupo da monoterapia com ipilimumab e no grupo da monoterapia com ipilimumab vs. o grupo gp100.

Foram aleatorizados um total de 676 doentes: 137 para o grupo da monoterapia com ipilimumab, 403 para o grupo de ipilimumab + gp100 e 136 para o grupo de apenas gp100. A maioria dos doentes recebeu todas as 4 doses durante a indução. Trinta e dois doentes receberam re-tratamento: 8 no grupo de monoterapia com ipilimumab, 23 no grupo de ipilimumab + gp100 e 1 no grupo de gp100. A duração do seguimento variou até 55 meses. As características no basal estavam bem equilibradas entre os grupos. A mediana da idade foi 57 anos. A maioria dos doentes (71-73%) tinham doença no estado M1c e 37-40% dos doentes tinham a lactatodesidrogenase (LDH) elevada no basal. Um total de 77 doentes tinham história de metástases cerebrais previamente tratadas.

Os regimes contendo ipilimumab demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa na OS sobre o grupo de controlo gp100. A taxa de risco (*hazard ratio*, HR) para a comparação da OS entre a monoterapia com ipilimumab e gp100 foi de 0,66 (IC 95%: 0,51; 0,87; p = 0,0026).

Por análise de subgrupo, o benefício na OS observado foi consistente dentro da maioria dos subgrupos de doentes (estadio-M [metástases], interleucina-2 prévia, LDH inicial, idade, sexo e o tipo e número de terapia prévia). No entanto, para mulheres com idade superior a 50 anos, os dados que sustentam um benefício do tratamento com ipilimumab na OS foram limitados. A eficácia de ipilimumab para mulheres com idade superior a 50 anos é, conseqüentemente, incerta. Como as análises de subgrupos incluem apenas números pequenos de doentes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

Estão apresentadas na tabela 3 as taxas de OS medianas e estimadas no ano 1 e no ano 2.

Tabela 3:	Sobrevivência global no estudo MDX010-20	
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Mediana Meses (IC 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	6 meses (5,5; 8,7)
OS no ano 1 % (IC 95%)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS no ano 2 % (IC 95%)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a A vacina péptido gp100 é um controlo experimental.

No grupo de monoterapia com 3 mg/kg de ipilimumab, a mediana da OS foi de 22 meses e de 8 meses para os doentes com doença estável e com progressão da doença, respetivamente. À data desta análise, as medianas não foram atingidas para doentes com resposta completa ou resposta parcial.

Para os doentes que requereram re-tratamento, a BORR foi de 38% (3/8 doentes) no grupo de monoterapia com ipilimumab e de 0% no grupo de gp100. A taxa de controlo da doença (*disease control rate*, DCR) (definida como resposta completa + resposta parcial + doença estável) foi de 75% (6/8 doentes) e 0%, respetivamente. Devido ao número limitado de doentes nestas análises, não se pode tirar nenhuma conclusão definitiva sobre a eficácia do re-tratamento com ipilimumab.

O desenvolvimento ou manutenção da atividade clínica após o tratamento com ipilimumab foi similar com ou sem a utilização de corticosteroides sistémicos.

Outros estudos

A OS do ipilimumab 3 mg/kg em monoterapia em doentes que não fizeram quimioterapia prévia, agrupados de ensaios clínicos de Fases 2 e 3 (n=78, aleatorizados) e em doentes não previamente tratados de dois estudos retrospectivos observacionais (n= 273 e n= 157) foram, de uma forma geral, consistentes. Nos dois estudos observacionais, 12,1% e 33,1% dos doentes tinham metástases cerebrais no momento do diagnóstico de melanoma avançado. Nestes estudos, as taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano foram de 59,2% (IC 95%: 53,0 – 64,8) e de 46,7% (IC 95%: 38,1 – 54,9). As taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano, 2 anos e 3 anos para doentes que não fizeram quimioterapia prévia (n= 78) agrupados de ensaios clínicos de Fases 2 e 3 foram de 54,1% (IC 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (IC 95%: 20,7 - 42,9) e de 23,7% (IC 95%: 14,3 – 34,4) respetivamente.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com YERVOY em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento do melanoma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ipilimumab foi estudada em 785 doentes com melanoma avançado que receberam doses de indução que variaram entre 0,3 a 10 mg/kg administradas cada 3 semanas durante 4 doses. A C_{max} , C_{min} e AUC do ipilimumab foram proporcionais à dose dentro do intervalo de doses examinado. Após administração repetida de ipilimumab cada 3 semanas, a depuração não variou com o tempo, sendo observada acumulação sistémica mínima evidenciada por um índice de acumulação de 1,5 vezes ou inferior. O estado estacionário do ipilimumab foi alcançado na terceira dose. Com base na análise farmacocinética populacional foram obtidos os seguintes parâmetros médios (percentagem de coeficiente de variação) do ipilimumab: semivida terminal de 15,4 dias (34,4%); depuração sistémica de 16,8 ml/h (38,1%); e volume de distribuição no estado estacionário de 7,47 l (10,1%). A C_{min} média (percentagem de coeficiente de variação) do ipilimumab atingida no estado estacionário com o regime de indução de 3 mg/kg foi de 19,4 µg/ml (74,6%).

A depuração do ipilimumab aumentou com o aumento do peso corporal e com o aumento da LDH no basal; no entanto, não é necessário acerto posológico para a lactato desidrogenase ou peso corporal elevados após administração baseada em mg/kg. A depuração não foi afetada pela idade (intervalo -23-88 anos), sexo, utilização concomitante de budesonida ou dacarbazina, estado funcional, estado HLA-A2*0201, afeção hepática ligeira, compromisso renal, imunogenicidade e terapia antineoplásica prévia. O efeito da raça não foi examinado uma vez que havia dados insuficientes nos grupos étnicos não caucasianos. Não foram realizados estudos controlados para avaliar a farmacocinética do ipilimumab na população pediátrica ou em doentes com compromisso renal ou afeção hepática.

Com base numa análise de exposição-resposta em 497 doentes com melanoma avançado, a OS foi independente da terapia antineoplásica sistémica prévia e aumentou com concentrações C_{min} plasmáticas de ipilimumab mais elevadas.

Compromisso renal

Na análise farmacocinética populacional de dados de estudos clínicos em doentes com melanoma metastático, o compromisso renal ligeiro e moderado preexistente não influenciou a depuração do

ipilimumab. Os dados clínicos e farmacocinéticos com compromisso renal grave preexistente são limitados; não se consegue determinar a potencial necessidade de ajuste posológico.

Afeção hepática

Na análise farmacocinética populacional de dados de ensaios clínicos em doentes com melanoma metastático, a afeção hepática ligeira preexistente não influenciou a depuração do ipilimumab. Os dados clínicos e farmacocinéticos com afeção hepática moderada preexistente são limitados; não se consegue determinar a potencial necessidade de ajuste posológico. Não foram identificados doentes com afeção hepática grave preexistente em estudos clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicologia de dose repetida em macacos, o ipilimumab foi geralmente bem tolerado. As reações adversas mediadas pelo sistema imunitário foram observadas com pouca frequência (~3%) e incluíram colite (que resultou num caso fatal), dermatite e reação à perfusão (possivelmente devido a uma libertação aguda de citocina resultante de uma taxa de injeção rápida). Num estudo foi observada uma diminuição no peso da tiroide e dos testículos sem ser acompanhada de dados histopatológicos; não se sabe a relevância clínica destes dados.

Os efeitos do ipilimumab no desenvolvimento pré e pós-natal foram investigados num estudo conduzido com macacos cinomolgos. Macacas grávidas receberam ipilimumab a cada 3 semanas, em níveis de exposição (AUC) semelhantes ou superiores aos níveis associados a uma dose clínica de 3 mg/kg de ipilimumab, desde a fase inicial da organogénese no primeiro trimestre até ao parto. Nos primeiros dois trimestres de gravidez não foram detetados efeitos na reprodução relacionados com o tratamento. A partir do terceiro trimestre, em ambos os grupos de ipilimumab verificou-se uma incidência superior de abortos, nados-mortos, parto prematuro (com baixo peso à nascença associado) e mortalidade infantil, quando comparado com o grupo de controlo com animais. Estes achados eram dose dependente. Adicionalmente, foram identificadas anomalias viscerais ou externas no sistema urogenital de 2 crias expostas ao ipilimumab *in utero*. Uma cria do sexo feminino apresentou agenesia renal unilateral no rim esquerdo e na uretra, e uma do sexo masculino apresentou uretra imperfurada com obstrução urinária associada e edema subcutâneo do escroto. Não é clara a relação destas malformações com o tratamento.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico do ipilimumab. Não foram realizados estudos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Tris-cloridrato (2-amino-2-hidroximetil,3-cloridrato propanediol)

Cloreto de sódio

Manitol (E421)

Ácido pentético (ácido dietilenotriamina penta acético)

Polissorbato 80

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura: 3 anos

Após abertura:

Solução para perfusão: Do ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento deve ser administrado de imediato por perfusão, ou diluído e administrado por perfusão. A estabilidade química e física, durante a utilização, do concentrado não diluído ou diluído (entre 1 e 4 mg/ml) foi demonstrada durante 24 horas a 25°C e a 2°C a 8°C. Se não for utilizado de imediato, a solução para perfusão (não diluída ou diluída) pode ser conservada até 24 horas refrigerada (2°C a 8°C) ou à temperatura ambiente (20°C a 25°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado estéril num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e selo de abertura fácil (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

40 ml de concentrado estéril num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e selo de abertura fácil (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose:

A dose prescrita para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de YERVOY concentrado para administrar a dose total ao doente.

- Cada frasco para injetáveis de 10 ml de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumab; cada frasco para injetáveis de 40 ml fornece 200 mg de ipilimumab.
- A dose total de ipilimumab em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de YERVOY concentrado para preparar a dose (ml) = a dose total em mg, dividida por 5 (a concentração de YERVOY concentrado estéril é de 5 mg/ml).

Preparação da perfusão:

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão. A perfusão deve ser preparada em câmara de fluxo de ar laminar ou num espaço próprio para o efeito, utilizando precauções padrão quanto à manipulação segura de agentes intravenosos.

YERVOY pode ser utilizado para administração intravenosa:

- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
ou
- após diluição até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de solvente para 1 parte de concentrado). A concentração final deve estar entre 1 a 4 mg/ml. Para diluir YERVOY concentrado, pode utilizar quer:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
- solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Deixar o número apropriado de frascos para injetáveis de YERVOY à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccionar YERVOY concentrado quanto a partículas ou alteração de cor. YERVOY concentrado é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas). Não utilizar se apresentar uma quantidade não habitual de partículas e sinais de alteração de cor.
- Retirar o volume necessário de YERVOY concentrado utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um recipiente estéril, de vidro para perfusão ou saco para perfusão (PVC ou não-PVC).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual.

Administração:

A perfusão de YERVOY não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de YERVOY por via intravenosa durante um período de 90 minutos.

A perfusão de YERVOY não deve ser perfundida simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de YERVOY é compatível com:

- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e de nylon (0,2 µm)

No final da perfusão, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/698/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth,
NH 03801
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que fornece o seguinte a todos os médicos que se espera que prescrevam YERVOY:

- Guia para Profissionais de Saúde contendo questões frequentes
- Guia com informação para Doentes, incluindo os Cartões de Alerta

Principais elementos do Guia para Profissionais de Saúde contendo questões frequentes (formato Questão & Resposta):

- Breve introdução sobre o ipilimumab (indicação e o objetivo deste material).
- Lista das reações adversas imunitárias importantes e os seus sintomas, como referido na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM):
 - Inflamação do aparelho gastrointestinal, tal como colite, que pode levar a perfuração intestinal
 - Inflamação do fígado, tal como hepatite, que pode levar a insuficiência hepática
 - Inflamação da pele que pode levar a reação cutânea grave (necrólise epidérmica tóxica)
 - Inflamação dos nervos que pode levar a neuropatia
 - Inflamação do sistema endócrino, incluindo das glândulas suprarrenal, pituitária ou tiroide
 - Inflamação dos olhos
 - Outras reações adversas imunitárias (por exemplo, pneumonite, glomerulonefrite, insuficiência multiorgânica)
 - Reação grave à perfusão
- Informação de que o ipilimumab pode causar efeitos secundários graves em muitas partes do organismo, que podem levar à morte e requer intervenção precoce, como referido nas normas orientadoras para a gestão das reações adversas imunitárias na secção 4.4 do RCM.
- Importância da avaliação dos testes à função hepática, tirotropina no sangue e sinais/sintomas das reações adversas imunitárias antes de cada tratamento.
- Acompanhamento dos doentes devido ao aparecimento tardio (meses após o tratamento) das reações adversas imunitárias.
- Lembrar para distribuir o Guia com informação para Doentes, e para educar os doentes/prestadores dos cuidados de saúde sobre os sintomas das reações adversas imunitárias e da necessidade de os notificar imediatamente ao médico.

Principais elementos do Guia com informação para Doentes e do Cartão de Alerta:

- Breve introdução à indicação do ipilimumab e do objetivo deste material.
- Informação de que o ipilimumab pode causar efeitos secundários graves em muitas partes do organismo, o que pode levar à morte e à necessidade do tratamento imediato.
- Pedido para informar o médico de todas as condições médicas antes do tratamento.
- Descrição dos principais sintomas das reações adversas imunitárias e a importância da sua notificação imediata ao médico que está a fazer o tratamento, se os sintomas ocorrerem, persistirem ou se agravarem.
 - Gastrointestinais: diarreia, fezes sanguinolentas, dor abdominal, náuseas ou vómitos
 - Hepáticas: amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
 - Cutâneas: erupção cutânea, bolhas e/ou descamação, feridas na boca
 - Oculares: visão turva, alterações da visão, dor ocular
 - Gerais: febre, cefaleias, sensação de cansaço, tonturas ou desmaio, urina escura, hemorragia, fraqueza, entorpecimento das pernas, braços ou faces, alterações no comportamento, tais como diminuição do desejo sexual, estar irritável ou esquecer-se
- A importância do doente não tentar tratar os seus próprios sintomas sem consultar primeiro o seu profissional de saúde.
- Espaço reservado, incluindo o endereço do Folheto Informativo na Internet no site da EMA.
- A importância do doente ter sempre consigo o Cartão de Alerta do doente destacável e com tamanho "de bolso" para o mostrar sempre que procure um profissional de saúde que não seja o

médico prescritor (por exemplo, profissionais de saúde em caso de urgência). O Cartão recorda o doente sobre os principais sintomas que necessitam de ser notificados imediatamente ao médico/enfermeiro. Também contém um local para colocar os detalhes de contacto do médico e para alertar outros médicos de que o doente está a ser tratado com ipilimumab.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo sobre o formato e o conteúdo do material acima mencionado com a Autoridade Nacional Competente, antes da comercialização do medicamento no Estado Membro.

▪ **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve realizar um estudo comparativo aleatorizado de 3 mg/kg <i>versus</i> 10 mg/kg, avaliando a eficácia e segurança no melanoma avançado com um objetivo de sobrevivência, baseado num protocolo acordado com o CHMP.	Relatório final do estudo: 4º trimestre de 2017

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Ipilimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml do concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: tris-cloridrato, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado estéril
Ipilimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml do concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: tris-cloridrato, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado estéril

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão Ipilimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é YERVOY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar YERVOY
3. Como utilizar YERVOY
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar YERVOY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é YERVOY e para que é utilizado

YERVOY contém a substância ativa ipilimumab, uma proteína que ajuda as células do seu sistema imunitário a atacar e destruir as células cancerosas.

O ipilimumab é utilizado para tratar o melanoma avançado (um tipo de cancro da pele) em adultos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar YERVOY

YERVOY não lhe deve ser administrado

- se tem **alergia** ao ipilimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações"). **Fale com o seu médico** se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

- Fale com o seu médico antes de utilizar YERVOY.
 - **inflamação dos intestinos (colite)** que pode agravar para hemorragias (sangramento) ou perfuração dos intestinos. Os sinais e sintomas de colite podem incluir diarreia (fezes aguadas, soltas ou moles), um número maior do que o habitual de defecações, sangue nas fezes ou fezes mais escuras, dor ou sensibilidade na zona do estômago.
 - **inflamação do fígado (hepatite)** que pode levar a insuficiência hepática. Os sinais e sintomas de hepatite podem incluir amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), dor na zona direita do estômago, cansaço.
 - **inflamação da pele** que pode levar a reação grave na pele (necrólise epidérmica tóxica). Os sinais e sintomas de reação cutânea grave podem incluir erupção cutânea com ou sem comichão, descamação da pele, pele seca.

- **inflamação dos nervos** que pode levar a paralisia. Os sintomas de problemas nos nervos podem incluir fraqueza dos músculos, entorpecimento ou formigamento das mãos ou pés, perda de consciência ou dificuldade em acordar.
- **inflamação das glândulas que produzem hormonas** (especialmente das glândulas pituitária, suprarrenal e tiroide) que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sinais e sintomas que as suas glândulas não estão a funcionar devidamente podem incluir cefaleias (dor de cabeça), visão turva ou dupla, cansaço, diminuição do desejo sexual e alterações no comportamento.
- **inflamação dos olhos**. Os sinais e sintomas podem incluir vermelhidão no olho, dor no olho, problemas de visão ou visão turva.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais ou sintomas ou se estes se agravarem. **Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos.** O seu médico poderá dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e para diminuir os seus sintomas, atrasar a dose seguinte de YERVOY ou parar o seu tratamento com YERVOY. Ter em atenção que estes sinais e sintomas são **por vezes retardados**, e podem-se desenvolver semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar **análises ao sangue** durante o tratamento.

Confirme com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado YERVOY

- se tiver uma **doença autoimune** (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células);
- se tiver, ou alguma vez tenha tido, **uma infeção viral crónica do fígado**, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC);
- se tiver infeção pelo **vírus da imunodeficiência humana** (VIH) ou síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Crianças

YERVOY não deve ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade até que esteja disponível mais informação.

Outros medicamentos e YERVOY

Antes de lhe ser administrado YERVOY, informe o seu médico

- se estiver a tomar quaisquer medicamentos que diminuam o funcionamento do sistema imunitário, tais como corticosteroides. Estes medicamentos podem interferir com o efeito de YERVOY. No entanto, quando estiver a ser tratado com YERVOY, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir os efeitos secundários que poderá ter com YERVOY.
- se estiver a tomar medicamentos que impeçam o sangue de formar coágulos (anticoagulantes). Estes medicamentos podem aumentar a probabilidade de hemorragia no estômago ou intestino, um efeito secundário de YERVOY.

Informe também o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não tome quaisquer outros medicamentos durante o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico. Com base em dados preliminares, a associação de YERVOY (ipilimumab) e Zelboraf (vemurafenib, um outro medicamento utilizado no tratamento do melanoma) não é recomendada devido à toxicidade aumentada para o fígado.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida, a planear engravidar ou se estiver a amamentar.

Não pode utilizar YERVOY se estiver grávida, a não ser que o seu médico o tenha especificamente recomendado. Os efeitos de YERVOY na mulher grávida não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, ipilimumab, possa prejudicar um bebê ainda por nascer.

- Se estiver em risco de engravidar, tem de utilizar **métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com YERVOY.
- Se engravidar durante o tratamento com YERVOY **informe o seu médico**.

Não se sabe se o ipilimumab passa para o leite materno. No entanto, não se espera uma exposição significativa ao ipilimumab do bebê amamentado e não se prevêem efeitos no lactente amamentado. Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com YERVOY.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se lhe foi administrado YERVOY a não ser que esteja seguro de que se sente em condições. A sensação de cansaço ou fraqueza é um efeito secundário muito frequente de YERVOY. Tal pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

YERVOY contém sódio

Informe o seu médico se estiver numa dieta com baixo teor de sódio (pouco sódio) antes de lhe ser administrado YERVOY. Contém 2,3 mg de sódio por ml do concentrado.

3. Como utilizar YERVOY

Como YERVOY é administrado

YERVOY será administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

Será administrado como perfusão (gota a gota) numa veia (por via intravenosa) durante um período de 90 minutos.

A quantidade de YERVOY que lhe será administrada será calculada com base no seu peso corporal. Dependendo da sua dose, parte ou a totalidade do conteúdo do frasco para injetáveis de YERVOY pode ser diluído antes da administração com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis para se ter a dose necessária.

Que quantidade de YERVOY é administrada

A dose recomendada é 3 mg de ipilimumab por quilograma de peso corporal.

Será tratado com YERVOY uma vez cada 3 semanas, para um total de 4 doses. Poderá notar o aparecimento de novas lesões ou o crescimento de lesões existentes na sua pele, o que poderá ser de esperar quando estiver a ser tratado com YERVOY. O seu médico continuará a dar-lhe YERVOY durante um total de 4 doses, dependendo da sua tolerância ao tratamento.

Se lhe faltar uma dose de YERVOY

É muito importante que receba todas as doses de YERVOY. Se não receber uma dose, pergunte ao médico quando deverá receber a dose seguinte.

Se parar de utilizar YERVOY

A interrupção do tratamento com YERVOY pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com YERVOY a não ser que o tenha discutido com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá o assunto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Tenha conhecimento de sintomas de inflamação importantes

YERVOY atua no seu sistema imunitário e pode causar **inflamação** em algumas partes do seu organismo.

A inflamação pode causar lesões graves ao seu organismo e algumas situações inflamatórias podem ser potencialmente fatais (pode causar a morte).

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados em ensaios clínicos:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- perda de apetite
- diarreia, vômitos ou sentir-se doente (náuseas)
- erupção na pele, comichão
- sensação de cansaço ou fraqueza, reação no local da injeção, febre

➔ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor tumoral
- função diminuída da glândula tiroide que pode causar cansaço ou aumento de peso, função diminuída da glândula pituitária
- desidratação (perda de água)
- confusão
- lesão nos nervos (causando dor, fraqueza e câibras), tonturas, cefaleias (dores de cabeça)
- visão turva, dor nos olhos
- tensão arterial baixa, vermelhidão temporária da face e pescoço, sensação de calor intenso com aumento da sudorese e batimento rápido do coração
- dispneia (dificuldade em respirar), tosse
- hemorragia no estômago ou intestino, inflamação dos intestinos (colite), obstipação (prisão de ventre), azia, dor no estômago
- função hepática (do fígado) alterada
- inflamação do revestimento da superfície interna de um órgão em particular
- inflamação e vermelhidão da pele, alteração da coloração da pele em manchas (vitiligo), urticária (erupção cutânea com comichão e inchaço), perda ou enfraquecimento do cabelo, transpiração em excesso à noite, pele seca
- dor nos músculos e articulações, espasmos (contrações) nos músculos
- calafrios, perda de energia, inchaço, dor
- doença do tipo gripal
- perda de peso

➔ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção bacteriana grave do sangue (sepsia, choque séptico), inflamação em volta do cérebro ou da espinal medula, inflamação do estômago e intestinos, inflamação da parede dos intestinos (causando febre, vômitos e dor no estômago), infecção do aparelho urinário, infecção do aparelho respiratório
- um conjunto de sintomas devido ao cancro no organismo tais como níveis aumentados de cálcio e de colesterol no sangue e níveis baixos de açúcar no sangue (síndrome paraneoplásico)
- reação alérgica

- função diminuída das glândulas adrenais, função aumentada da glândula tiroide, que pode causar batimento cardíaco rápido, sudorese e perda de peso, alteração das glândulas que produzem hormonas sexuais
- função diminuída das glândulas adrenais causada por um funcionamento diminuído do hipotálamo (parte do cérebro)
- um conjunto de complicações metabólicas que acontecem depois do tratamento do cancro caracterizadas pelos níveis aumentados de potássio e fosfato no sangue, e níveis baixos de cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral)
- alterações do estado mental, depressão, diminuição do desejo sexual
- inflamação grave dos nervos e potencialmente fatal (pode causar a morte) causando dor, fraqueza ou paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré), desmaio, inflamação dos nervos dentro do cérebro, acumulação excessiva de líquidos no cérebro, dificuldade em coordenar movimentos (ataxia), tremores, contração dos músculos breve e independente da vontade, dificuldade em falar
- inflamação do olho causando vermelhidão ou dor, hemorragia nos olhos, inflamação da zona do olho com cor, diminuição da visão, sensação do corpo estranho nos olhos, olhos inchados com corrimento, inchaço do olho, inflamação das pálpebras
- batimento do coração irregular ou alterado
- inflamação dos vasos sanguíneos, doença dos vasos sanguíneos, diminuição no fornecimento de sangue às extremidades, tensão arterial baixa quando se está de pé
- dificuldade extrema em respirar, acumulação de líquido nos pulmões, inflamação dos pulmões, febre dos fechos
- perfuração no intestino, inflamação da membrana da parede do estômago, inflamação do intestino delgado, inflamação do intestino ou pâncreas, úlcera péptica, inflamação do esófago, bloqueio intestinal
- insuficiência do fígado, inflamação do fígado, aumento do fígado, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia)
- descamação grave da pele e potencialmente fatal (necrólise epidérmica tóxica)
- inflamação dos músculos causando dor ou rigidez na anca e ombro, dor nas articulações
- inflamação da glândula tiroide, do rim, ou sistema nervoso central
- inflamação em vários órgãos
- inflamação dos músculos esqueléticos
- fraqueza muscular
- insuficiência da função renal, doença no rim
- ausência de períodos menstruais (menstruação)
- problemas em vários órgãos, reação relacionada com a perfusão do medicamento
- alteração na cor do cabelo

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- doença inflamatória dos vasos sanguíneos (mais frequentemente das artérias da cabeça)
- inflamação do anus e da parede retal (marcada pelas fezes com sangue e necessidade frequente de defecar)
- doença na pele caracterizada por pápulas vermelhas secas cobertas de escamas (psoríase)
- inflamação e vermelhidão da pele (eritema multiforme)

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- reação alérgica grave e susceptível de colocar a vida em risco

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Adicionalmente, os seguintes efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) foram comunicados em doentes que receberam outras doses de YERVOY em ensaios clínicos:

- tríade de sintomas (meningismo): rigidez do pescoço, intolerância (não suportar) às luzes brilhantes e dores de cabeça, desconforto do tipo gripal
- inflamação do músculo cardíaco, fraqueza do músculo cardíaco, fluido em torno do coração
- inflamação do fígado ou pâncreas, nódulos de células inflamatórias em vários órgãos do seu corpo
- infeção dentro do abdómen
- lesões dolorosas na pele dos braços e pernas e face (eritema nodoso)
- função aumentada da glândula pituitária
- função diminuída da glândula paratiroide
- inflamação do olho, inflamação do músculo do olho
- audição diminuída
- má circulação sanguínea fazendo os dedos do pé e mão dormentes ou pálidos
- lesão nos tecidos das mãos e pés causando vermelhidão, inchaço e bolhas

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos secundários.

Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Alterações nos resultados dos testes

YERVOY pode causar alterações nos resultados dos testes realizados pelo médico. Estão incluídos:

- uma alteração do número de glóbulos vermelhos no sangue (que transportam o oxigénio), dos glóbulos brancos no sangue (que são importantes no combate às infeções) ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- uma alteração anormal dos níveis de hormonas e de enzimas do fígado no sangue
- testes da função hepática alterados
- níveis alterados de cálcio, sódio, fosfato ou potássio no sangue
- presença de sangue ou de proteínas na urina
- uma alcalinidade anormalmente alta do sangue e de outros tecidos do organismo
- incapacidade dos rins de retirar de forma normal os ácidos do sangue
- presença de anticorpos no sangue contra algumas das suas próprias células

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar YERVOY

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de YERVOY

- A substância ativa é o ipilimumab.
Cada ml do concentrado estéril contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg ou 200 mg de ipilimumab.
- Os outros componentes são tris-cloridrato, cloreto de sódio (ver secção 2 "YERVOY contém sódio"), manitol (E421), ácido pentético, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de YERVOY e conteúdo da embalagem

YERVOY concentrado para solução para perfusão é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido e pode conter partículas claras (poucas).

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de 10 ml ou 1 frasco para injetáveis de 40 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385(1)6311-833

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Norge

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

Österreich

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose:

A **dose prescrita** para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de YERVOY concentrado para administrar a dose total ao doente.

- Cada frasco para injetáveis de 10 ml de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumab; cada frasco para injetáveis de 40 ml fornece 200 mg de ipilimumab.
- A **dose total de ipilimumab** em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O **volume de YERVOY concentrado** para preparar a dose (ml) = a dose total em mg, dividida por 5 (a concentração de YERVOY concentrado é de 5 mg/ml).

Preparação da perfusão:

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão. A perfusão deve ser preparada em câmara de fluxo de ar laminar ou num espaço próprio para o efeito, utilizando precauções padrão quanto à manipulação segura de agentes intravenosos.

YERVOY pode ser utilizado para administração intravenosa:

- **sem diluição**, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
ou
- **após diluição** até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de solvente para 1 parte de concentrado). A concentração final deve estar entre 1 a 4 mg/ml. Para diluir YERVOY concentrado, pode utilizar quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Deixar o número apropriado de frascos para injetáveis de YERVOY à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccionar YERVOY concentrado quanto a partículas ou alteração de cor. YERVOY concentrado é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas). Não utilizar se apresentar uma quantidade não habitual de partículas e sinais de alteração de cor.
- Retirar o volume necessário de YERVOY concentrado utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um recipiente estéril, de vidro para perfusão ou saco para perfusão (PVC ou não-PVC).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual.

Administração:

A perfusão de YERVOY não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. Administrar a perfusão de YERVOY por via intravenosa **durante um período de 90 minutos**.

A perfusão de YERVOY não deve ser perfundida simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de YERVOY é compatível com:

- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e de nylon (0.2 µm)

No final da perfusão, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Condições de conservação e prazo de validade:

Frasco para injetáveis antes da abertura

YERVOY tem de ser **conservado no frigorífico** (2°C a 8°C). Os frascos para injetáveis têm de ser conservados na embalagem de origem para proteger da luz. YERVOY não deve ser congelado.

Não utilize YERVOY após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Perfusão de YERVOY

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o medicamento **deve ser administrado, de imediato, por perfusão ou diluído e administrado por perfusão**. A estabilidade química e física, durante a utilização do concentrado não diluído ou solução para perfusão diluída (entre 1 e 4 mg/ml) foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou quando refrigerado (2°C a 8°C). Se não for utilizado de imediato, a solução para perfusão (não diluída ou diluída) tem de ser utilizada até 24 horas quando conservada à temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou refrigerada (2°C a 8°C). Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Eliminação:

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.