

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

YERVOY 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 50 mg ipilimumab.

Ένα φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 200 mg ipilimumab.

Το ipilimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο αντι-CTLA-4 μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1κ) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

### Εκδόχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,1 mmol νατρίου, που είναι 2,30 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελαφρά (ελάχιστα) σωματίδια και έχει pH 7,0 και ωσμωμοριακότητα 260-300 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Μελάνωμα

Το YERVOY ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενηλίκους και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.4).

Το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενηλίκους.

Σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με nivolumab, επιτυγχάνεται μια αύξηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS) για το συνδυασμό nivolumab με ipilimumab μόνο σε ασθενείς που έχουν χαμηλό επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Καρκίνωμα νεφρών (RCC)

Το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ενδείκνυται για θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας ενδείκνυται για την πρώτη γραμμής θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι δεν φέρουν μετάλλαξη ευαισθητοποίησης του EGFR ή μετάθεση ALK.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

#### Δοσολογία

*Το YERVOY ως μονοθεραπεία*

*Μελάνωμα*

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω*

Το συνιστώμενο σχήμα επαγωγής του YERVOY είναι 3 mg/kg που χορηγούνται ενδοφλεβίως μέσα σε διάστημα 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για σύνολο 4 δόσεων. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν ολόκληρο το σχήμα επαγωγής (4 δόσεις) όπως είναι ανεκτό, ανεξάρτητα από την εμφάνιση νέων βλαβών ή την περαιτέρω ανάπτυξη ήδη υπαρχουσών βλαβών. Αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής.

*Το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab*

*Μελάνωμα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg/kg ipilimumab σε συνδυασμό με 1 mg/kg nivolumab που χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μια δεύτερη φάση, στην οποία η μονοθεραπεία με nivolumab χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση nivolumab πρέπει να χορηγείται

- 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab αν χρησιμοποιείται η δόση 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή
- 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab αν χρησιμοποιείται η δόση 480 mg κάθε 4 εβδομάδες.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις και διαστήματα έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab**

|                   | <b>Φάση συνδυασμού, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους</b> | <b>Φάση μονοθεραπείας</b>   |
|-------------------|--|---|
| <b>Nivolumab</b>  | 1 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών                          | 240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών |
| <b>Ipilimumab</b> | 3 mg/kg σε διάστημα 90 λεπτών                          | -   |

*Καρκίνωμα νεφρών*

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg ipilimumab σε συνδυασμό με 3 mg/kg nivolumab με ενδοφλέβια χορήγηση κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μια δεύτερη φάση κατά την οποία η μονοθεραπεία με nivolumab χορηγείται ενδοφλεβίως στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή στη δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του nivolumab θα πρέπει να χορηγείται:

- 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού ipilimumab με nivolumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή
- 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού ipilimumab με nivolumab αν χρησιμοποιείται η δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις και διαστήματα έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab**

|                   | <b>Φάση συνδυασμού, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους</b> | <b>Φάση μονοθεραπείας</b>   |
|-------------------|--|---|
| <b>Nivolumab</b>  | 3 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών                          | 240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών |
| <b>Ipilimumab</b> | 1 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών                          | -   |

*YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία*

*Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg ipilimumab χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε

3 εβδομάδες, μαζί με πλατινούχο χημειοθεραπεία χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των 2 κύκλων χημειοθεραπείας, η θεραπεία συνεχίζεται με 1 mg/kg ipilimumab κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

#### *Διάρκεια της θεραπείας*

Η θεραπεία με YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου δεν είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. (και έως τη μέγιστη διάρκεια της θεραπείας εφόσον καθορίζεται για μία ένδειξη).

Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ., μια αρχική παροδική αύξηση στο μέγεθος του όγκου ή μικρές νέες βλάβες εντός των πρώτων μηνών ακολουθούμενες από συρρίκνωση του όγκου). Συνιστάται συνέχιση της θεραπείας με YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab για κλινικά σταθερούς ασθενείς που παρουσιάζουν αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

Έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας (LFT) και έλεγχοι της λειτουργίας θυρεοειδούς πρέπει να αξιολογούνται στην έναρξη και πριν από κάθε δόση YERVOY. Επιπροσθέτως, τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της κολίτιδας, πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με YERVOY (βλέπε Πίνακες 3A, 3B και παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ipilimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### *Οριστική διακοπή της θεραπείας ή καθυστέρηση δόσεων*

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό μπορεί να απαιτεί την καθυστέρηση μιας δόσης ή την οριστική διακοπή της θεραπείας με YERVOY και την εισαγωγή συστηματικής αγωγής με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η προσθήκη άλλης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να ληφθεί υπόψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται κλιμάκωση ή μείωση της δόσης. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για οριστική διακοπή ή καθυστέρηση των δόσεων περιγράφονται στους Πίνακες 3A και 3B για το YERVOY ως μονοθεραπεία και στον Πίνακα 3Γ για το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ή για τη δεύτερη φάση χορήγησης θεραπείας (μονοθεραπεία με nivolumab) μετά τη θεραπεία συνδυασμού. Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

| <b>Πίνακας 3Α Πότε να διακοπεί οριστικά το YERVOY ως μονοθεραπεία</b>   |   |
|---|---|
| <b>Διακόψτε οριστικά το YERVOY σε ασθενείς με τις παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να απαιτεί και συστηματική αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών αν αποδεικνύεται ή πιθανολογείται ότι συνδέονται με το ανοσοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.4 για λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση).</b> |   |
| <b><u>Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες αντιδράσεις</u></b>   | <b>Βαθμός NCI-CTCAE v4<sup>α</sup></b>  |
| <b>Γαστρεντερικές:</b><br>Σοβαρά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, σοβαρή διάρροια ή σημαντική μεταβολή του αριθμού των κενώσεων, αίμα στα κόπρανα, γαστρεντερική αιμορραγία, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Βαθμού 3 ή 4 διάρροια ή κολίτιδα</li> </ul>  |
| <b>Ηπατικές:</b><br>Σοβαρές αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ολικής χολερυθρίνης ή συμπτώματα ηπατοτοξικότητας   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Αύξηση σε AST, ALT, ή ολική χολερυθρίνη Βαθμού 3 ή 4</li> </ul>  |
| <b>Δερματικές:</b><br>Απειλητικό για τη ζωή δερματικό εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης) ή σοβαρός διάχυτος κνησμός που παρεμβαίνει σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ή απαιτεί ιατρική παρέμβαση   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Βαθμού 4 εξάνθημα ή Βαθμού 3 κνησμός</li> </ul>  |
| <b>Νευρολογικές:</b><br>Νέα εκδήλωση ή επιδείνωση σοβαρής κινητικής ή αισθητικής νευροπάθειας   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Βαθμού 3 ή 4 κινητική ή αισθητική νευροπάθεια</li> </ul>   |
| <b>Λοιπά οργανικά συστήματα<sup>β</sup>:</b><br>(π.χ. νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, παγκρεατίτιδα, μη λοιμώδης μυοκαρδίτιδα)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq</math> Βαθμού 3 αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό<sup>γ</sup></li> <li>▪ <math>\geq</math> Βαθμού 2 για οφθαλμικές διαταραχές που συνδέονται με το ανοσοποιητικό που ΔΕΝ ανταποκρίνονται σε τοπική ανοσοκατασταλτική θεραπεία</li> </ul> |

<sup>α</sup> Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σύμφωνοι με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο. Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>β</sup> Οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποδεικνύεται ή πιθανολογείται ότι συνδέονται με το ανοσοποιητικό, θα πρέπει να βαθμολογούνται σύμφωνα με τα CTCAE. Η απόφαση για το εάν θα διακοπεί το YERVOY πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα.

<sup>γ</sup> Ασθενείς με σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) ενδοκρινοπάθεια που ελέγχονται με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία.

| <b>Πίνακας 3B Πότε να καθυστερήσει η δόση του YERVOY ως μονοθεραπεία</b>  |   |
|---|---|
| <b>Καθυστερήστε τη δόση<sup>α</sup> του YERVOY σε ασθενείς με τις παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Βλέπε Παράγραφο 4.4 για λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση.</b>  |   |
| <b><u>Ήπιες έως μέτριες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις</u></b>   | <b>Ενέργεια</b>   |
| <b>Γαστρεντερικές:</b><br>Μέτρια διάρροια ή κολίτιδα που είτε δεν ελέγχεται με ιατρική αντιμετώπιση ή που επιμένει (5-7 ημέρες) ή που υποτροπιάζει  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Καθυστερήστε τη δόση μέχρι να υποχωρήσει η τοξικότητα σε Βαθμό 1 ή Βαθμό 0 (ή επανέλθει στην έναρξη).</li> <li>2. Εάν παρουσιαστεί υποχώρηση, συνεχίστε τη θεραπεία.<sup>δ</sup></li> <li>3. Εάν δεν έχει παρουσιαστεί υποχώρηση, συνεχίστε να καθυστερείτε δόσεις μέχρι την υποχώρηση, έπειτα συνεχίστε τη θεραπεία.<sup>δ</sup></li> <li>4. Διακόψτε το YERVOY εάν δεν παρουσιαστεί υποχώρηση σε Βαθμό 1 ή Βαθμό 0 ή την έναρξη.</li> </ol> |
| <b>Ηπατικές:</b><br>Αύξηση σε AST, ALT, ή ολική χολερυθρίνη Βαθμού 2  |   |
| <b>Δερματικές:</b><br>Μέτριο έως σοβαρό (Βαθμού 3) <sup>β</sup> δερματικό εξάνθημα ή (Βαθμού 2) διάχυτος/έντονος κνησμός ανεξαρτήτως αιτιολογίας  |   |
| <b>Ενδοκρινικές:</b><br>Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις των ενδοκρινικών αδένων, όπως υποφυσίτιδα και θυρεοειδίτιδα που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών ή θεραπεία με υψηλή δόση ανοσοκατασταλτικών |   |
| <b>Νευρολογικές:</b><br>Μέτρια (Βαθμού 2) <sup>β</sup> ανεξήγητη κινητική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία ή αισθητική νευροπάθεια (που διαρκεί περισσότερο από 4 ημέρες)  |   |
| <b>Λοιπές μέτριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις<sup>γ</sup></b>  |   |

<sup>α</sup> Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του YERVOY.

<sup>β</sup> Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σύμφωνοι με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο. Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>γ</sup> Οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο οργανικό σύστημα που θεωρείται ότι σχετίζονται με το ανοσοποιητικό, θα πρέπει να βαθμολογούνται σύμφωνα με τα CTCAE. Η απόφαση για το εάν θα καθυστερηθεί μια δόση πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα.

<sup>δ</sup> Μέχρι τη χορήγηση όλων των 4 δόσεων ή 16 εβδομάδων από την πρώτη δόση, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

**Πίνακας 3Γ: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας για το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ή για τη δεύτερη φάση χορήγησης θεραπείας (μονοθεραπεία με nivolumab) μετά τη θεραπεία συνδυασμού**

| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια                 | Βαρύτητα   | Τροποποίηση θεραπείας   |
|--|--|---|
| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα                         | Βαθμού 2 πνευμονίτιδα  | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα, βελτιωθούν οι μη φυσιολογικές απεικονίσεις από τον ακτινολογικό έλεγχο και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή  |
|  | Βαθμού 3 ή 4 πνευμονίτιδα  | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα                             | Βαθμού 2 διάρροια ή κολίτιδα   | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί  |
|  | Βαθμού 3 ή 4 διάρροια ή κολίτιδα   | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα                            | Βαθμού 2 αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ολικής χολερυθρίνης                       | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου οι εργαστηριακές τιμές επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί  |
|  | Βαθμού 3 ή 4 αύξηση AST, ALT ή ολικής χολερυθρίνης   | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία  | Βαθμού 2 ή 3 αύξηση της κρεατινίνης  | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου η τιμή της κρεατινίνης επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή   |
|  | Βαθμού 4 αύξηση της κρεατινίνης  | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
| Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές                    | Συμπτωματικός Βαθμού 2 ή 3 υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, υποφυσίτιδα  | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (εφόσον χρειαστεί για συμπτώματα οξείας φλεγμονής) Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί υπό την παρουσία θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης <sup>α</sup> εφόσον δεν υπάρχουν συμπτώματα |
|  | Βαθμού 2 ανεπάρκεια των επινεφριδίων   | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
|  | Βαθμού 3 διαβήτης  |   |
|  | Βαθμού 4 υποθυρεοειδισμός<br>Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμός<br>Βαθμού 4 υποφυσίτιδα<br>Βαθμού 3 ή 4 ανεπάρκεια των επινεφριδίων<br>Βαθμού 4 διαβήτης |   |
| Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις | Βαθμού 3 εξάνθημα  | Καθυστερήστε τη δόση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή  |
|  | Βαθμού 4 εξάνθημα  | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
|  | Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)   | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)   |
| Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα                         | Βαθμού 2 μυοκαρδίτιδα  | Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή <sup>β</sup>   |

**Πίνακας 3Γ: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας για το YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ή για τη δεύτερη φάση χορήγησης θεραπείας (μονοθεραπεία με nivolumab) μετά τη θεραπεία συνδυασμού**

|  |   |
|--|---|
| Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα  | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |
| Βαθμού 3 (πρώτη εμφάνιση)  | Καθυστερήστε τη δόση  |
| Λοιπές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις | Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3, εμμένουσα Βαθμού 2 ή 3 παρά την τροποποίηση της θεραπείας, μη δυνατότητα μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών στα 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως |
|  | Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία   |

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σύμφωνοι με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>α</sup> Συστάσεις για τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

<sup>β</sup> Η ασφάλεια της επαναφοράς της θεραπείας nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό είναι μη γνωστή.

Η θεραπεία με YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά για:

- Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- Εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρά την αντιμετώπιση

Κατά τη χορήγηση του YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab, εάν ανασταλεί η χορήγηση ενός από τους δύο παράγοντες, τότε θα πρέπει να ανασταλεί η χορήγηση και του άλλου παράγοντα. Αν ξαναρχίσει η χορήγηση των δόσεων μετά από καθυστέρηση, είτε η επανέναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό ή η μονοθεραπεία με nivolumab μπορεί να γίνει με βάση την ατομική αξιολόγηση κάθε ασθενούς.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του YERVOY σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα. Το YERVOY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν αναφέρθηκαν γενικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και νεότερους ασθενείς ( $< 65$  ετών). Τα δεδομένα από ασθενείς με RCC στο πλαίσιο θεραπείας πρώτης γραμμής ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν είναι απαραίτητη ειδική αναπροσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο .5.1)

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του YERVOY δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα στον πληθυσμό, δεν είναι απαραίτητη ειδική αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του YERVOY δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, δεν είναι απαραίτητη καμία ειδική προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Το YERVOY πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με επίπεδα τρανσαμινάσης  $\geq 5 \times \text{ULN}$  ή επίπεδα χολερυθρίνης  $> 3 \times \text{ULN}$  στην έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

Το YERVOY προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η συνιστώμενη περίοδος έγχυσης είναι 30 ή 90 λεπτά, ανάλογα με τη δόση.



Το YERVOY μπορεί να χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια χορήγηση χωρίς αραιώση ή μπορεί να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) σε συγκεντρώσεις από 1 έως 4 mg/ml.

Το YERVOY δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση ή bolus ένεση.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab ή σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία, το nivolumab θα πρέπει να χορηγείται πρώτο και να ακολουθεί το YERVOY και στη συνέχεια η χημειοθεραπεία την ίδια ημέρα. Για κάθε έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστοί ασκοί έγχυσης και φίλτρα.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιγνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιγνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab

Όταν το ipilimumab χορηγείται σε συνδυασμό, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των άλλων συστατικών της θεραπείας συνδυασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που συνδέονται με τη θεραπεία με nivolumab, ανατρέξτε στην ΠΧΤΠ για το nivolumab. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις βελτιώθηκαν ή απέδραμαν με την κατάλληλη αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένων της έναρξης κορτικοστεροειδών και των τροποποιήσεων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε μεγαλύτερη συχνότητα όταν το nivolumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ipilimumab, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με nivolumab.

Με τη θεραπεία συνδυασμού έχουν επίσης αναφερθεί καρδιακά και πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για καρδιακές και πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, καθώς και για κλινικά σημεία, συμπτώματα και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που υποδεικνύουν διαταραχή των ηλεκτρολυτών και αφυδάτωση πριν από τη θεραπεία και σε περιοδική βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή ή υποτροπιάζουσων σοβαρών καρδιακών και πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (τουλάχιστον για διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία δόση) δεδομένου ότι ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το συνδυασμό ipilimumab και nivolumab ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με φλεγμονώδεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προκύπτουν από αυξημένη ή εκτεταμένη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού (ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό) και πιθανόν σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης του. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό που μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή, είναι πιθανό να συμπεριλαμβάνουν γαστρεντερικές, ηπατικές, δερματικές, νευρολογικές, ενδοκρινολογικές ή άλλων οργανικών συστημάτων. Ενώ οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό εμφανίστηκαν κατά την περίοδο επαγωγής έχει επίσης αναφερθεί εκδήλωση μήνες μετά από την τελευταία δόση του ipilimumab. Εκτός αν προσδιοριστεί διαφορετική αιτιολογία, η διάρροια, η αυξημένη συχνότητα κενώσεων, το αίμα στα κόπρανα, οι αυξήσεις LFT, το εξάνθημα και η ενδοκρινολογία πρέπει να θεωρηθούν φλεγμονώδεις και να συνδέονται με το ipilimumab. Η πρόωμη διάγνωση και η κατάλληλη διαχείριση είναι απαραίτητες για την ελαχιστοποίηση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών.

Συστηματική εισαγωγή υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών με ή χωρίς επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι πιθανό να απαιτηθεί για την αντιμετώπιση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό.

Ειδικές για το ipilimumab κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με το ανοσοποιητικό περιγράφονται παρακάτω για χρήση στο πλαίσιο μονοθεραπείας και σε συνδυασμό με nivolumab.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του ipilimumab ή του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Εάν για την αντιμετώπιση μίας ανεπιθύμητης ενέργειας που εμφανίζεται ως συνέπεια της θεραπείας συνδυασμού χρησιμοποιηθεί ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή, με την εμφάνιση βελτίωσης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σταδιακή μείωση της δόσης μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός. Η σταδιακή μείωση με χαλκούς ρυθμούς μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση ή επανεμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Εάν, παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, υπάρχει επιδείνωση ή απουσία βελτίωσης, μπορεί να προστεθεί μη κορτικοστεροειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου ενόσω ο ασθενής λαμβάνει ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να γίνεται προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη ευκαριακών λοιμώξεων.

Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

#### Γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

##### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρα περιστατικά λόγω διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg σε μια μελέτη προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος Φάσης 3 (MDX010-20, βλέπε παράγραφο 5.1) ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση σοβαρών ή θανατηφόρων (Βαθμού 3-5) γαστρεντερικών αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό ήταν 8 εβδομάδες (εύρος 5 έως 13 εβδομάδες) από την αρχή της θεραπείας. Με κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο, η υποχώρηση (ορίζεται ως βελτίωση σε ήπια [Βαθμού 1] ή λιγότερο ή στη σοβαρότητα κατά την έναρξη) εμφανίστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις (90%) σε διάμεσο χρόνο από την εκδήλωση έως την υποχώρηση 4 εβδομάδες (εύρος 0,6 έως 22 εβδομάδες).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα που είναι πιθανό να υποδεικνύουν κολίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Στην κλινική εικόνα είναι πιθανό να συμπεριλαμβάνεται διάρροια, αυξημένη συχνότητα εντερικών κινήσεων, κοιλιακό άλγος ή αιματοχεσία, με ή χωρίς πυρετό. Σε κλινικές δοκιμές, κολίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό συσχετίστηκε με στοιχεία φλεγμονής του βλεννογόνου, με ή χωρίς εξελκώσεις και λεμφοκυτταρική και ουδετεροφιλική διήθηση. Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοίμωξης/επανενεργοποίησης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε ασθενείς με ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή κολίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό. Θα πρέπει να διενεργείται ανάλυση κοπράνων για λοιμώξεις μετά την παρουσίαση διάρροιας ή κολίτιδας για να αποκλεισθούν λοιμώξεις ή άλλες πιθανές αιτίες.

Συστάσεις για την αντιμετώπιση της διάρροιας ή της κολίτιδας βασίζονται στην βαρύτητα των συμπτωμάτων (σύμφωνα με την ταξινόμηση της βαθμολόγησης της βαρύτητας NCI-CTCAE v4). Ασθενείς με ήπια έως μέτρια (Βαθμού 1 ή 2) διάρροια (αύξηση έως 6 κενώσεις την ημέρα) ή πιθανολογούμενη ήπια έως μέτρια κολίτιδα (π.χ. κοιλιακό άλγος ή αίμα στα κόπρανα), είναι πιθανό να παραμείνουν στο ipilimumab. Συνιστάται συμπτωματική θεραπεία (π.χ. λοπεραμίδη, υποκατάσταση υγρών) και προσεκτική παρακολούθηση. Εάν τα ήπια έως μέτρια συμπτώματα υποτροπιάσουν ή επιμεινούν για 5-7 ημέρες, η προγραμματισμένη δόση του ipilimumab θα πρέπει να καθυστερείται και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη 1 mg/kg από το στόμα άπαξ ημερησίως ή ισοδύναμο). Εάν παρουσιαστεί υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή επιστροφή στην έναρξη, το ipilimumab μπορεί να ξαναχορηγηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) διάρροια ή κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2), και πρέπει να ξεκινήσει αμέσως υψηλής δόσης ενδοφλέβια θεραπεία με κορτικοστεροειδή συστηματικά. (Σε κλινικές δοκιμές έχει χρησιμοποιηθεί μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg/ημέρα).

Όταν ελέγχεται η διάρροια και άλλα συμπτώματα, η έναρξη βαθμιαίας μείωσης και διακοπής των κορτικοστεροειδών πρέπει να βασίζεται σε κλινική απόφαση. Σε κλινικές δοκιμές, η ταχεία βαθμιαία μείωση και διακοπή (σε διαστήματα < 1 μήνα) οδήγησε στην υποτροπή της διάρροιας ή της κολίτιδας σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για στοιχεία διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή περιτονίτιδας.

Η εμπειρία από κλινικές δοκιμές σχετικά με την αντιμετώπιση διάρροιας ανθεκτικής σε κορτικοστεροειδή ή κολίτιδας είναι περιορισμένη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προσθήκη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στο θεραπευτικό σχήμα των κορτικοστεροειδών στην ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή κολίτιδα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό εφόσον άλλα αίτια έχουν αποκλεισθεί (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης/επανενεργοποίησης του Κυτταρομεγαλοϊού (CMV) μετά από αξιολόγηση με τη μέθοδο PCR για ανίχνευση ιικού φορτίου σε βιοψία και άλλης ιογενούς, βακτηριακής και παρασιτικής αιτιολογίας). Σε κλινικές δοκιμές, προστέθηκε εφάπαξ δόση infliximab 5 mg/kg, εκτός εάν ήταν αντένδειξη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται infliximab εάν πιθανολογείται διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή σηψαιμία (βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το infliximab).

### **1.1.1** Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή διάρροια ή κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση διάρροιας και πρόσθετων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και παρουσία βλέννης ή αίματος στα κόπρανα. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 4, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Για διάρροια ή κολίτιδα Βαθμού 3 που παρατηρείται με το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται. Σε περίπτωση εμμένουσας διάρροιας ή κολίτιδας, πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας όπως ακτινογραφικές μεταβολές (π.χ., εστιακές περιοχές θολερότητας δίκην θαμβής υάλου, πυκνωτικά διηθήματα), δύσπνοια και υποξία. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση πνευμονίτιδας Βαθμού 3 ή 4, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση (συμπτωματικής) πνευμονίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

## Ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρή ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg στην MDX010-20, ο χρόνος έως την εκδήλωση μέτριας έως σοβαρής ή θανατηφόρου (Βαθμού 2-5) ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με το ανοσοποιητικό κυμάνθηκε από 3 έως 9 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Με κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο, ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμάνθηκε από 0,7 έως 2 εβδομάδες.

Οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη πρέπει να αξιολογούνται πριν από κάθε δόση του ipilimumab, καθώς πρόωρες εργαστηριακές μεταβολές μπορεί να υποδεικνύουν ανακúπτουσα ηπατίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυξήσεις σε LFT είναι πιθανό να αναπτυχθούν απουσία κλινικών συμπτωμάτων. Πρέπει να αξιολογούνται αυξήσεις της AST και της ALT ή της ολικής χολερυθρίνης προς αποκλεισμό λοιπών αιτιών κάκωσης του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων, εξέλιξης του όγκου ή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής και να παρακολουθούνται έως την υποχώρησή τους. Βιοψίες ήπατος από ασθενείς που είχαν ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό, κατέδειξαν στοιχεία οξείας φλεγμονής (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα).

Για ασθενείς με αύξηση σε τρανσαμινάσες ή ολική χολερυθρίνη Βαθμού 2, πρέπει να καθυστερείται η προγραμματισμένη δόση του ipilimumab και πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα LFT έως την υποχώρηση. Μετά την βελτίωση, το ipilimumab μπορεί να ξαναχορηγηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

Για ασθενείς με αύξηση σε τρανσαμινάσες ή ολική χολερυθρίνη Βαθμού 3 ή 4, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλέπε παράγραφο 4.2) και πρέπει να ξεκινήσει αμέσως συστηματική ενδοφλέβια θεραπεία με κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg ημερησίως ή ισοδύναμο). Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των LFT έως την ομαλοποίηση. Όταν υποχωρούν τα συμπτώματα και τα επίπεδα των LFT παρουσιάζουν σταθερή βελτίωση ή επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα, η έναρξη βαθμιαίας μείωσης και διακοπής των κορτικοστεροειδών πρέπει να βασίζεται στην κλινική απόφαση. Η βαθμιαία μείωση και διακοπή πρέπει να γίνεται μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Αυξήσεις των LFT κατά τη βαθμιαία μείωση και διακοπή είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με αύξηση της δόσης του κορτικοστεροειδούς και βραδύτερη βαθμιαία μείωση και διακοπή.

Για ασθενείς με σημαντικές αυξήσεις των LFT που είναι ανθεκτικοί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είναι δυνατόν να εξεταστεί η προσθήκη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στο σχήμα με κορτικοστεροειδή. Σε κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκε μυκοφαινολική μοφετίλη σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή που παρουσίασαν αύξηση του LFT κατά την βαθμιαία μείωση και διακοπή κορτικοστεροειδών που δεν ανταποκρινόταν σε αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών (βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη μυκοφαινολική μοφετίλη).

### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας όπως αυξήσεις των τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή 4, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται. Οι εμμένουσες αυξήσεις αυτών των εργαστηριακών τιμών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

### Δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του ipilimumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με nivolumab σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει παλαιότερα σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη προηγούμενης αντικαρκινικής ανοσοδιεγερτικής θεραπείας.

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) (συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Steven Johnson), μερικές με θανατηφόρο έκβαση. Σπάνιες περιπτώσεις Φαρμακευτικής Αντιδράσης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) έχουν επίσης αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και κατά τη μετεγκριτική χρήση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η DRESS παρουσιάζεται ως εξάνθημα με ηωσινοφιλία που συσχετίζεται με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα προσώπου και συμμετοχή εσωτερικών οργάνων (ήπαρ, νεφροί, πνεύμονες). Ανάμεσα στην έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν και στην έναρξη της DRESS ενδέχεται να μεσολαβεί μακρά λανθάνουσα περίοδος (δύο έως οκτώ εβδομάδες).

Εξάνθημα και κνησμός επαγόμενα από ipilimumab ήταν κυρίως ήπια ή μέτρια (Βαθμού 1 ή 2) και ανταποκρίνονταν σε συμπτωματική θεραπεία. Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg στην MDX010-20, ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση μέτριων έως σοβαρών ή θανατηφόρων (Βαθμού 2-5) δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 3 εβδομάδες (εύρος 0,9 έως 16 εβδομάδες) από την έναρξη της θεραπείας. Με ειδικές για το πρωτόκολλο κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση, παρουσιάστηκε υποχώρηση στις περισσότερες περιπτώσεις (87%), σε διάμεσο χρόνο από την εκδήλωση έως την υποχώρηση 5 εβδομάδες (εύρος 0,6 έως 29 εβδομάδες).

Εξάνθημα και κνησμός επαγόμενα από ipilimumab πρέπει να αντιμετωπίζεται με βάση τη σοβαρότητα. Ασθενείς με ένα ήπιο έως μέτριο (Βαθμού 1 έως 2) εξάνθημα μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ipilimumab με συμπτωματική θεραπεία (π.χ. αντιισταμινικά). Για ήπιο έως μέτριο εξάνθημα ή ήπιο κνησμό που εμμένει για 1 έως 2 εβδομάδες και δεν βελτιώνεται με τοπικά κορτικοστεροειδή, πρέπει να ξεκινήσει η από του στόματος θεραπεία με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη 1 mg/kg άπαξ ημερησίως ή ισοδύναμο).

Για ασθενείς με ένα σοβαρό (Βαθμού 3) εξάνθημα, η προγραμματισμένη δόση του ipilimumab θα πρέπει να καθυστερηθεί. Εάν βελτιωθούν τα αρχικά συμπτώματα σε ήπια (Βαθμού 1) ή υποχωρήσουν, η θεραπεία με ipilimumab μπορεί να συνεχιστεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με ένα πολύ σοβαρό (Βαθμού 4) εξάνθημα ή σοβαρό (Βαθμού 3) κνησμό (βλέπε παράγραφο 4.2) και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως συστηματική ενδοφλέβια θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg/ημέρα). Όταν ελεγχθεί το εξάνθημα ή ο κνησμός, η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης και διακοπής των κορτικοστεροειδών πρέπει να βασίζεται στην κλινική απόφαση. Η βαθμιαία μείωση και διακοπή πρέπει να γίνεται μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα.

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρό εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 3 και να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 4. Το σοβαρό εξάνθημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή σημεία SJS ή TEN, η θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή TEN με τη χρήση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab, συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

### Νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρο σύνδρομο Guillain-Barré έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές. Έχουν επίσης

αναφερθεί συμπτώματα ομοιάζοντα με μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μυϊκή αδυναμία. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστεί αισθητική νευροπάθεια.

Ανεξήγητη κινητική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία ή αισθητική νευροπάθεια που διαρκεί > 4 ημέρες πρέπει να αξιολογείται και θα πρέπει να αποκλειστούν μη φλεγμονώδη αίτια, όπως εξέλιξη της νόσου, λοιμώξεις, μεταβολικά σύνδρομα και ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή. Για ασθενείς με μέτρια (Βαθμού 2) νευροπάθεια (κινητική με ή χωρίς αισθητική) που πιθανόν σχετίζεται με το ipilimumab, θα πρέπει να καθυστερείται η προγραμματισμένη δόση. Εάν τα νευρολογικά συμπτώματα υποχωρήσουν στην έναρξη, το ipilimumab μπορεί να ξαναχορηγηθεί στον ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) αισθητική νευροπάθεια που πιθανολογείται ότι συνδέεται με το ipilimumab (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος για την διαχείριση αισθητικής νευροπάθειας και πρέπει να ξεκινήσουν αμέσως ενδοφλέβια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg/ημέρα).

Προοδευτικά σημάδια κινητικής νευροπάθειας θα πρέπει να θεωρείται ότι σχετίζονται με το ανοσοποιητικό και να αντιμετωπίζονται ανάλογα. Το ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) κινητική νευροπάθεια ανεξαρτήτως αιτιολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **1.1.2** Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 4, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 2 ή 3, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

#### Ενδοκρινοπάθεια που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Το ipilimumab μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των οργάνων του ενδοκρινικού συστήματος, που εκδηλώνεται ως υποφυσίτιδα, υποϋποφυσισμό, επινεφριδιακή ανεπάρκεια και υποθυρεοειδισμό (βλέπε παράγραφο 4.8) και οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να μοιάζουν με άλλα αίτια, όπως μετάσταση στον εγκέφαλο ή υποκείμενη νόσο. Στη συχνότερη κλινική εικόνα συμπεριλαμβάνεται η κεφαλαλγία και η κόπωση. Στα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνονται ελλείμματα του οπτικού πεδίου, αλλαγές της συμπεριφοράς, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και υπόταση. Επινεφριδιακή κρίση ως αίτιο των συμπτωμάτων του ασθενούς πρέπει να αποκλείεται. Η κλινική εμπειρία με ενδοκρινοπάθεια σχετιζόμενη με το ipilimumab είναι περιορισμένη.

Για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg στην MDX010-20, ο χρόνος έως την εκδήλωση μέτριας έως πολύ σοβαρής (Βαθμού 2-4) ενδοκρινοπάθειας σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κυμάνθηκε από 7 έως περίπου 20 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Ενδοκρινοπάθεια που συνδέεται με το ανοσοποιητικό που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές, ήταν γενικώς ελεγχόμενη με ανοσοκατασταλτική θεραπεία και θεραπεία υποκατάστασης ορμονών.

Εάν υπάρχουν οποιαδήποτε σημεία επινεφριδιακής κρίσης, όπως σοβαρή αφυδάτωση, υπόταση ή καταπληξία, συνιστάται άμεση χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών με αλατοκορτικοειδική δράση και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί για την παρουσία σηψαιμίας ή λοιμώξεων. Εάν υπάρχουν σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας, αλλά ο ασθενής δεν βρίσκεται σε επινεφριδιακή κρίση, πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω

παρακλινικές εξετάσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η αξιολόγηση εργαστηριακών και απεικονιστικών ελέγχων. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών ελέγχων για την έλεγχο της ενδοκρινούς λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Εάν οι απεικονιστικοί έλεγχοι της υπόφυσης ή εργαστηριακοί έλεγχοι της ενδοκρινούς λειτουργίας είναι μη φυσιολογικοί, συνιστάται βραχύ σχήμα θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ. δεξαμεθαζόνη 4 mg ανά 6 ώρες ή ισοδύναμο) ώστε να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή του προσβεβλημένου αδένου και η προγραμματισμένη δόση του ipilimumab θα πρέπει να καθυστερηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτή τη στιγμή είναι άγνωστο εάν η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αναστρέφει την αδενική δυσλειτουργία. Θα πρέπει επίσης να ξεκινήσει κατάλληλη υποκατάσταση ορμονών. Είναι πιθανό να είναι απαραίτητη μακροχρόνια θεραπεία με υποκατάσταση ορμονών.

Όταν τεθούν υπό έλεγχο τα συμπτώματα ή οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και είναι εμφανής η βελτίωση του ασθενούς συνολικά, μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με ipilimumab και η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης και διακοπής των κορτικοστεροειδών πρέπει να βασίζεται στην κλινική απόφαση. Η βαθμιαία μείωση και διακοπή πρέπει να γίνεται μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα.

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Κατά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές, περιλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού, της επινεφριδικής ανεπάρκειας (και δευτερογενούς επινεφριδικής ανεπάρκειας), της υποφυσίτιδας (και υποϋποφυσισμού), του σακχαρώδους διαβήτη και της διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινολογικών και για υπεργλυκαιμία και αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία (στην έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, κεφαλαλγία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κοιλιακό άλγος, ασυνήθεις εντερικές συνήθειες και υπόταση ή μη ειδικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε άλλα αίτια, όπως εγκεφαλικές μεταστάσεις ή υποκείμενη νόσο. Εκτός αν έχει προσδιοριστεί άλλη αιτιολογία, τα σημεία ή συμπτώματα ενδοκρινολογίας θα πρέπει να θεωρούνται ως σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό.

Σε περίπτωση συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών, όπως απαιτείται. Σε περίπτωση συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει, επίσης, να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή του θυρεοειδούς. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.

Σε περίπτωση συμπτωματικής ανεπάρκειας των επινεφριδίων Βαθμού 2, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά φυσιολογική υποκατάσταση των κορτικοστεροειδών, όπως απαιτείται. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση σοβαρής (Βαθμού 3) ή απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Η παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση κορτικοστεροειδών.

Σε περίπτωση συμπτωματικής υποφυσίτιδας Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά ορμονική υποκατάσταση, όπως απαιτείται. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή της υπόφυσης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) υποφυσίτιδας. Η παρακολούθηση της λειτουργίας της υπόφυσης και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σε περίπτωση συμπτωματικού διαβήτη, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά υποκατάσταση ινσουλίνης, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η

κατάλληλη υποκατάσταση ινσουλίνης. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή διαβήτη.

### Αντίδραση στην έγχυση

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με nivolumab*

Σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες του ipilimumab ή του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση του ipilimumab ή του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση στην έγχυση μπορούν να λάβουν ipilimumab ή ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab υπό στενή παρακολούθηση και υπό προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για την προφύλαξη έναντι αντιδράσεων στην έγχυση.

### Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία*

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις που πιθανολογείται ότι συνδέονται με το ανοσοποιητικό, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg στην MDX010-20: ραγοειδίτιδα, ηωσινοφιλία, αύξηση λιπάσης και σπειραματονεφρίτιδα. Επιπροσθέτως, ιρίτιδα, αιμολυτική αναιμία, αυξήσεις αμυλάσης, πολυοργανική ανεπάρκεια και πνευμονίτιδα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν πεπτιδικό εμβόλιο με ipilimumab 3 mg/kg + gp100 στην MDX010-20. Μετεγκριτικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Vogt Koyanagi Harada και ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές (Βαθμού 3 ή 4) είναι πιθανό να απαιτηθεί άμεσα θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών συστηματικά και διακοπή του ipilimumab (βλέπε παράγραφο 4.2). Για ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή επισκληρίτιδα που συνδέεται με το ipilimumab, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών στη μορφή των οφθαλμικών σταγόνων όπως ενδείκνυται ιατρικά. Παροδική απώλεια της όρασης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με σχετιζόμενες με το ipilimumab οφθαλμικές φλεγμονές.

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου έχει αναφερθεί στο μετεγκριτικό πλαίσιο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab. Η θεραπεία με ipilimumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από τη θεραπεία με ipilimumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

#### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αναστολέα PD-1 ή PD-L1*

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH) έχει παρατηρηθεί με το ipilimumab ως μονοθεραπεία και με το ipilimumab σε συνδυασμό με έναν αναστολέα των PD-1 ή PD-L1 (συμπεριλαμβανομένου του nivolumab). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του ipilimumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα των PD-1 ή PD-L1. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης HLH, η χορήγηση του ipilimumab ή του ipilimumab σε συνδυασμό με έναν αναστολέα των PD-1 ή PD-L1 θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία για την αντιμετώπιση της HLH.

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab σε κλινικές μελέτες σε όλες τις δόσεις και τους τύπους όγκων: παγκρεατίτιδα, ραγοειδίτιδα, απομυελίνωση, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και απαγωγού νεύρου), σύνδρομο Guillain Barre, μυασθένεια gravis, μυασθενικό σύνδρομο, άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, γαστρίτιδα, σαρκοείδωση, δωδεκαδακτυλίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ραβδομύλυση. Μετεγκριτικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada και ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς (βλ. παράγραφο 4.8). Παροδική απώλεια της όρασης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με σχετιζόμενες με το ipilimumab οφθαλμικές φλεγμονές.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας,



καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Κατά τη χορήγηση ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοτοξικότητας (μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ραβδομύωση), ορισμένες με θανατηφόρο έκβαση. Αν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα μυοτοξικότητας, πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση και ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό για αξιολόγηση και θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Με βάση τη βαρύτητα της μυοτοξικότητας η χορήγηση ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να ξεκινά κατάλληλη αγωγή.

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας. Οι ασθενείς με καρδιακά ή καρδιοπνευμονικά συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία μυοκαρδίτιδας, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η χορήγηση μιας υψηλής δόσης στεροειδών (πρεδνιζόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ή μεθιλπρεδνιζολόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα) και η καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστική επεξεργασία σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με το nivolumab ή το ipilimumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

### Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο

#### *Μελάνωμα*

Ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα, πρωτοπαθές μελάνωμα του ΚΝΣ και ενεργές μεταστάσεις του εγκεφάλου δεν συμπεριελήφθησαν στη δοκιμή MDX010-20 (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα δεν συμπεριελήφθησαν στην κλινική δοκιμή CA184-169. Εν τούτοις, ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο συμπεριελήφθησαν σε αυτήν την μελέτη, εφόσον ήταν ελεύθεροι νευρολογικών συμπτωμάτων σχετιζόμενων με μεταστατικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου που δεν απαιτούσαν ή δεν λάμβαναν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή στις 10 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ipilimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στην παιδιατρική μελέτη CA184070 δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Στην παιδιατρική μελέτη CA184178 δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και προηγούμενη θεραπεία με παράγοντες που στοχεύουν τα CTLA-4, PD-1, PD-L1 ή CD137 (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας  $\geq 2$ , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή αυτοάνοση νόσο και οι ασθενείς που είχαν λάβει συστηματικά ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab. Οι ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα /μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του μελανώματος. Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab, αύξηση της PFS για το συνδυασμό του ipilimumab με nivolumab τεκμηριώνεται μόνο σε ασθενείς με χαμηλή έκφραση PD-L1 στον όγκο. Η βελτίωση της OS ήταν παρόμοια ανάμεσα στο ipilimumab με nivolumab και στη μονοθεραπεία με nivolumab σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 στον όγκο (PD-L1  $\geq 1\%$ ). Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, συνιστάται οι γιατροί να αξιολογούν προσεκτικά τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή και του όγκου, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη και την τοξικότητα που έχουν παρατηρηθεί για το συνδυασμό σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Χρήση ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab σε ασθενείς με μελάνωμα που έχουν ταχέως εξελισσόμενη νόσο.  
Οι γιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστερημένη εκδήλωση δράσης του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Καρκίνωμα νεφρών*

Οι ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο ή συνυπάρχουσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής, ενεργή (μη αντιμετωπισθείσα) εγκεφαλική μετάσταση, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, ή οι οποίοι είχαν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR ή μεταθέσεις ALK αποκλείστηκαν από την κύρια μελέτη στην πρώτης γραμμής θεραπεία του NSCLC (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 75$  ετών) είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της δυνητικής σχέσης οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

### Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο

Ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου (εκτός από λευκία και επαρκώς ελεγχόμενη ενδοκρινική ανεπάρκεια, όπως υποθυρεοειδισμός), συμπεριλαμβανομένων αυτών για τους οποίους απαιτείται συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία για προϋπάρχουσα ενεργό αυτοάνοση νόσο ή για διατήρηση μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση οργάνου, δεν αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Το ipilimumab είναι ενισχυτής των T κυττάρων που καθιστά δυνατή την ανοσολογική ανταπόκριση (βλέπε παράγραφο 5.1) και είναι πιθανό να παρέμβει στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, γεγονός που οδηγεί σε παροξυσμό της υποκείμενης νόσου ή αυξημένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Το ipilimumab πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό αυτοάνοση νόσο, σε περιπτώσεις στις οποίες περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού είναι ενδεχομένως άμεσα απειλητική για τη ζωή. Σε άλλους ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, το ipilimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση του ενδεχόμενου κινδύνου-οφέλους σε ατομική βάση.

### Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 ml και 92 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 40 ml, που ισοδυναμούν με το 1,15% και 4,60% αντίστοιχα, της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την θεραπεία ασθενών που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

### Ταυτόχρονη χορήγηση με βεμουραφενίμπη

Σε μια μελέτη Φάσης 1, αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές αυξήσεις 3ου βαθμού σε τρανσαμινάσες (ALT/AST  $> 5 \times \text{ULN}$ ) και ολικής χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη  $> 3 \times \text{ULN}$ ) με τη ταυτόχρονη χορήγηση του ipilimumab (3 mg/kg) και της βεμουραφενίμπης (960 mg BID ή 720 mg BID). Με βάση αυτών των προκαταρκτικών δεδομένων, η ταυτόχρονη χορήγηση του ipilimumab και της βεμουραφενίμπης δεν συνιστάται.

### Διαδοχική χορήγηση με βεμουραφενίμπη

Σε μια δοκιμή Φάσης 2, η διαδοχική θεραπεία με βεμουραφενίμπη ακολουθούμενη από 10 mg/kg ipilimumab σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3+ απ' ό,τι μόνο με το ipilimumab. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το ipilimumab χορηγείται μετά από προηγούμενη χορήγηση βεμουραφενίμπης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας που διατίθενται αναφορικά με τη χρήση του ipilimumab σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω είναι περιορισμένα και μη μακροχρόνια.

Τα δεδομένα που διατίθενται για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών είναι πολύ περιορισμένα. Ως εκ τούτου, το ipilimumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Πριν την έναρξη της μονοθεραπείας με ipilimumab σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται οι ιατροί να αξιολογούν προσεκτικά τον ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, τα παρατηρούμενα οφέλη και την τοξικότητα της μονοθεραπείας με ipilimumab στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το ipilimumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο δεν μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή λοιπά ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα.

Σε φαρμακευτική μελέτη αλληλεπίδρασης με χορήγηση του ipilimumab σε ενήλικες ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (dacarbazine ή paclitaxel/carboplatin) διεξήχθη αξιολόγηση αλληλεπίδρασης με CYP ισοένζυμα (ιδιαίτερα CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 και CYP3A4) σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που δεν έχουν λάβει θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικώς σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση τύπου φαρμάκου προς φάρμακο ανάμεσα στο ipilimumab και σε paclitaxel/carboplatin, dacarbazine ή τον μεταβολίτη του, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

#### Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

##### Κορτικοστεροειδή

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών στην έναρξη και πριν από την έναρξη του ipilimumab, θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανής παρεμβολής τους στη φαρμακοδυναμική δράση και αποτελεσματικότητα του ipilimumab. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή λοιπά ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη του ipilimumab για την θεραπεία ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών μετά από την έναρξη θεραπείας με ipilimumab δεν φαίνεται να επιδρά στην αποτελεσματικότητα του ipilimumab.

##### Αντιπηκτικά

Η χρήση αντιπηκτικών είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Επειδή η γαστρεντερική αιμορραγία είναι μια ανεπιθύμητη αντίδραση με το ipilimumab (βλέπε 4.8), οι ασθενείς για τους οποίους απαιτείται συγχρηγομένη θεραπεία με αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του ipilimumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ανθρώπινη IgG1 διαπερνά το όριο του πλακούντα. Το πιθανό ρίσκο της θεραπείας στο αναπτυσσόμενο έμβryo δεν είναι γνωστό. Το YERVOY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

##### Θηλασμός

Το ipilimumab έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόν σε πολύ χαμηλά επίπεδα στο γάλα από κυνολόγους πιθήκους που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό εάν το ipilimumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση των IgG στο ανθρώπινο γάλα είναι γενικά περιορισμένη και τα IgG έχουν χαμηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένεται σημαντική συστηματική έκθεση του βρέφους και δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Παρόλα αυτά, λόγω της πιθανότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με YERVOY λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με YERVOY για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης του ipilimumab στη γονιμότητα. Επομένως, είναι άγνωστη η επίδραση του ipilimumab στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το YERVOY έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως κόπωση (βλέπε παράγραφο 4.8), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να είναι βέβαιοι ότι το ipilimumab δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### *Ipilimumab ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)*

##### α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το ipilimumab έχει χορηγηθεί περίπου σε 10.000 ασθενείς σε ένα κλινικό πρόγραμμα το οποίο αξιολόγησε τη χρήση του με διάφορες δόσεις και τύπους όγκων. Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, τα δεδομένα παρακάτω

αποτυπώνουν την έκθεση σε ipilimumab στα 3 mg/kg σε κλινικές δοκιμές μελανώματος. Στη μελέτη Φάσης 3 MDX010-20, (βλέπε παράγραφο 5.1), οι ασθενείς έλαβαν ένα διάμεσο 4 δόσεων (εύρος 1-4).

Το ipilimumab σχετίζεται πολύ συχνά με ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από αυξημένη ή εντεταμένη δράση του ανοσοποιητικού. Οι περισσότερες από αυτές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται σοβαρές αντιδράσεις, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του ipilimumab (βλέπε παράγραφο 4.4 για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό).

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg στην MDX010-20, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ( $\geq 10\%$  των ασθενών), ήταν διάρροια, εξάνθημα, κνησμός, κόπωση, ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη και κοιλιακό άλγος. Στην πλειονότητά τους ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμού 1 ή 2). Η θεραπεία με *ipilimumab* διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 10% των ασθενών.

#### **β. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε κλινικές δοκιμές (n = 767) και από τη μετεγκριτική παρακολούθηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία συστήματος οργάνων σύμφωνα με την συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό σε HLA-A2\*0201 θετικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab στην MDX010-20, ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα συνολικά.

Το προφίλ ασφαλείας του ipilimumab σε δοσολογία 3 mg/kg σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία από κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 (N= 75 που είχαν λάβει θεραπεία), σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία από δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης (N= 273 και N= 157), καθώς και από την CA184-169 (N=362) ήταν παρόμοιο με αυτό σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για προχωρημένο μελάνωμα.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια για ασθενείς με μη εξαιρεσιμό ή μεταστατικό μελάνωμα, που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab (3 mg/kg, με ελάχιστη παρακολούθηση 3 ετών) και εντάχθηκαν στην πολυεθνική, προοπτική μελέτη παρατήρησης CA184143 (N= 1.151) ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες του ipilimumab στο προχωρημένο μελάνωμα.

| <b>Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg<sup>a</sup></b> |  |
|--|--|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>  |  |
| Όχι συχνές   | σηψαιμία <sup>β</sup> , σηπτική καταπληξία <sup>β</sup> , ουρολοίμωξη, λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος  |
| <b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>                         |  |
| Συχνές   | πόνος από όγκο   |
| Όχι συχνές   | παρανεοπλασματικό σύνδρομο   |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>  |  |
| Συχνές   | αναιμία, λεμφοπενία  |
| Όχι συχνές   | αιμολυτική αναμία <sup>β</sup> , θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία   |
| Μη γνωστές   | αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση <sup>ε</sup>  |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>  |  |
| Όχι συχνές   | υπερευαισθησία   |
| Πολύ σπάνιες   | αναφυλακτική αντίδραση   |
| Μη γνωστές   | απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου <sup>ε</sup>  |
| <b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>  |  |
| Συχνές   | υποϋποφυσισμός (συμπεριλαμβάνεται η υποφυσίτιδα) <sup>γ</sup> , υποθυρεοειδισμός <sup>γ</sup>  |
| Όχι συχνές   | επινεφριδιακή ανεπάρκεια <sup>γ</sup> , δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, υπερθυρεοειδισμός <sup>γ</sup> , υπογοναδισμός  |
| Σπάνιες  | αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα <sup>δ</sup> , θυρεοειδίτιδα <sup>δ</sup>  |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>  |  |
| Πολύ συχνές  | μειωμένη όρεξη   |
| Συχνές   | αφυδάτωση, υποκαλιαιμία  |
| Όχι συχνές   | υπονατριαιμία, αλκάλωση, υποφωσφοραιμία, σύνδρομο λύσης όγκου, υπασβεστιαμία <sup>δ</sup>  |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>  |  |
| Συχνές   | συγχυτική κατάσταση  |
| Όχι συχνές   | μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή  |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>  |  |
| Συχνές   | περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία, λήθαργος   |
| Όχι συχνές   | σύνδρομο Guillain-Barré <sup>β,γ</sup> , μηνιγγίτιδα (ασηπτική), αυτοάνοση κεντρική νευροπάθεια (εγκεφαλίτιδα) <sup>δ</sup> , συγκοπή, κρανιακή νευροπάθεια, εγκεφαλικό οίδημα, περιφερική νευροπάθεια, αταξία, τρόμος, μυόκλωνος, δυσαρθρία |
| Σπάνιες  | μυασθένια gravis <sup>δ</sup>  |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>   |  |
| Συχνές   | θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού  |
| Όχι συχνές   | ραγοειδίτιδα <sup>γ</sup> , αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, ιρίτιδα <sup>γ</sup> , οίδημα του οφθαλμού <sup>δ</sup> , βλεφαρίτιδα <sup>δ</sup> , μειωμένη οπτική οξύτητα, αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, επιπεφυκίτιδα            |
| Σπάνιες  | σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada <sup>ε</sup> , ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς   |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>  |  |
| Όχι συχνές   | αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή  |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>  |  |
| Συχνές   | υπόταση, έξαψη   |
| Όχι συχνές   | αγγειίτιδα, αγγειοπάθεια <sup>β</sup> , περιφερική ισχαιμία, ορθοστατική υπόταση   |
| Σπάνιες  | κροταφική αρτηρίτιδα <sup>δ</sup>  |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>  |  |
| Συχνές   | δύσπνοια, βήχας  |
| Όχι συχνές   | αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας <sup>β</sup> , διήθηση πνεύμονα, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα   |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>   |  |
| Πολύ συχνές  | διάρροια <sup>γ</sup> , έμετος, ναυτία   |
| Συχνές   | γαστρεντερική αιμορραγία, κολίτιδα <sup>β,γ</sup> , δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου <sup>δ</sup>  |

|   |  |
|---|--|
| Όχι συχνές  | διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>β,γ</sup> , διάτρηση του παχέος εντέρου <sup>β,γ</sup> , διάτρηση του εντέρου <sup>β,γ</sup> , περιτονίτιδα <sup>β</sup> , γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, παγκρεατίτιδα, εντεροκολίτιδα, γαστρικό έλκος, έλκος του παχέος εντέρου, στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, ειλεός <sup>δ</sup>       |
| Σπάνιες   | προκτίτιδα <sup>δ</sup>  |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                          |  |
| Συχνές  | μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία  |
| Όχι συχνές  | ηπατική ανεπάρκεια <sup>β,γ</sup> , ηπατίτιδα, ηπατομεγαλία, ίκτερος   |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                  |  |
| Πολύ συχνές   | εξάνθημα <sup>γ</sup> , κνησμός <sup>γ</sup>   |
| Συχνές  | δερματίτιδα, ερύθημα, λεύκη, κνίδωση, έκζεμα <sup>δ</sup> , αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, ξηροδερμία   |
| Όχι συχνές  | τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>β,γ</sup> , λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, αποφολίδωση δέρματος, αλλαγή χρώματος τριχών <sup>δ</sup>  |
| Σπάνιες   | πολύμορφο ερύθημα <sup>δ</sup> , ψωρίαση <sup>δ</sup> , Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) <sup>δ</sup>  |
| Μη γνωστές  | πεμφιγοειδές   |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> |  |
| Συχνές  | αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>στ</sup> , μυϊκοί σπασμοί   |
| Όχι συχνές  | ρευματική πολυμυαλγία, μυοσίτιδα <sup>δ</sup> , αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία <sup>δ</sup>   |
| Σπάνιες   | πολυμυοσίτιδα <sup>δ</sup>   |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                     |  |
| Όχι συχνές  | νεφρική ανεπάρκεια <sup>β</sup> , σπειραματονεφρίτιδα <sup>γ</sup> , αυτοάνοση νεφρίτιδα <sup>δ</sup> , νεφρική σωληναριακή οξείωση, αιματουρία <sup>δ</sup>   |
| Σπάνιες   | πρωτεϊνουρία <sup>δ</sup>  |
| <b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>          |  |
| Όχι συχνές  | αμηνόρροια   |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>            |  |
| Πολύ συχνές   | κόπωση, αντίδραση της θέσης ένεσης, πυρεξία  |
| Συχνές  | γριπώδης συνδρομή <sup>δ</sup>   |
| Όχι συχνές  | πολυοργανική ανεπάρκεια <sup>β,γ</sup> , σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης <sup>δ</sup> , σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση   |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>   |  |
| Συχνές  | αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης <sup>γ</sup> , αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <sup>γ</sup> , αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος <sup>δ</sup> , αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος  |
| Όχι συχνές  | αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση <sup>δ</sup> , αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος, μειωμένη κορτιζόλη αίματος, μειωμένη κορτικοτροφίνη αίματος, αυξημένη λιπάση <sup>γ</sup> , αυξημένη αμυλάση αίματος <sup>γ</sup> , θετικό αντιπυρηνικό αντίσωμα <sup>δ</sup> , μειωμένη τεστοστερόνη αίματος |
| Σπάνιες   | μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος <sup>δ</sup> , μειωμένη θυροξίνη <sup>δ</sup> , μη φυσιολογική προλακτίνη αίματος <sup>δ</sup>   |

<sup>α</sup> Οι συχνότητες βασίζονται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 9 κλινικές δοκιμές που εξέτασαν το ipilimumab 3 mg/kg δόση σε μελάνωμα.

<sup>β</sup> Συμπεριλαμβάνεται η θανατηφόρος έκβαση.

<sup>γ</sup> Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με αυτές τις πιθανώς φλεγμονώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στην «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και την παράγραφο 4.4. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε αυτές τις παραγράφους αποτυπώνουν κυρίως την εμπειρία από μια μελέτη Φάσης 3, την MDX010-20.

<sup>δ</sup> Στοιχεία εκτός των 9 ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών στο μελάνωμα συμπεριλήφθηκαν στον καθορισμό των συχνοτήτων.

<sup>ε</sup> Μετεγκριτικό συμβάν (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

<sup>στ</sup> Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει οσφυαλγία, οστικό άλγος, μυοσκελετικό θορακικό άλγος, μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, αχνεαλγία, άλγος στα άκρα και άλγος σπονδυλικής στήλης.

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στον Πίνακα 4 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν άλλες δόσεις (είτε < ή > 3 mg/kg) ipilimumab σε κλινικές δοκιμές μελανώματος. Αυτές οι πρόσθετες αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε συχνότητα <1% εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά: μηνιγγισμός, μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιομυοπάθεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα, οξεία ερύθημα, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, υπερυποφυσισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, λοιμώδης περιτονίτιδα, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, φαινόμενο Raynaud, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, σύνδρομο απελευθέρωσης

κυτταροκινών, σαρκοειδωση, μειωμένη γοναδοτροφίνη αίματος, λευκοπενία, πολυκυτταραιμία, λεμφοκυττάρωση, μυοσίτιδα του οφθαλμού και νευροαισθητήρια υποακοΐα.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του ipilimumab 3 mg/kg στην κλινική δοκιμή CA184-169 (N=362) ήταν σύμφωνο με εκείνο που καθορίστηκε για το ipilimumab σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για προχωρημένο μελάνωμα.

#### Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab (βλ. παράγραφο 4.2)

##### α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Όταν το ipilimumab χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το nivolumab πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που συνδέονται με τη θεραπεία με nivolumab, ανατρέξτε στην ΠΧΤΠ για το nivolumab.

##### Μελάνωμα

Στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων του ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα (n = 448) με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης από 6 έως 28 μήνες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) ήταν εξάνθημα (52%), κόπωση (46%), διάρροια (43%), κνησμός (36%), ναυτία (26%), πυρεξία (19%), μειωμένη όρεξη (16%), υποθυρεοειδισμός (16%), κολίτιδα (15%), έμετος (14%), αρθραλγία (13%), κοιλιακό άλγος (13%), κεφαλαλγία (11%) και δύσπνοια (10%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (Βαθμού 1 ή 2).

Μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στη μελέτη CA209067, 154/313 (49%) παρουσίασαν για πρώτη φορά ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης συνδυασμού. Μεταξύ των 147 ασθενών σε αυτή την ομάδα που συνέχισαν τη θεραπεία στη φάση μονοθεραπείας, 47 (32%) εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας. Με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 60 μηνών από τη μελέτη CA209067, δεν προέκυψαν νέα σήματα ως προς την ασφάλεια.

##### RCC

Στο σύνολο δεδομένων του ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC (n = 547) με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 17,5 μηνών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 10\%$ ) ήταν κόπωση (48%), εξάνθημα (34%), κνησμός (28%), διάρροια (27%), ναυτία (20%), υποθυρεοειδισμός (16%), μυοσκελετικό άλγος (15%), αρθραλγία (14%), μειωμένη όρεξη (14%), πυρεξία (14%), έμετος (11%) και υπερθυρεοειδισμός (11%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (Βαθμού 1 ή 2).

Μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στη μελέτη CA209214, 169/547 (31%) παρουσίασαν για πρώτη φορά ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης συνδυασμού. Μεταξύ των 382 ασθενών σε αυτή την ομάδα που συνέχισαν τη θεραπεία στη φάση μονοθεραπείας, 144 (38%) εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας.

##### β. Περιληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg (n = 448) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με την συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab**

|   | <b>Ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg*</b>  | <b>Ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg**</b>   |
|---|---|---|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>   |   |   |
| Συχνές  | πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος  | πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, επιπεφυκίτιδα   |
| Όχι συχνές  | βρογχίτιδα  | βρογχίτιδα, άσηπτη μηνιγγίτιδα  |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                 |   |   |
| Συχνές  | ηωσινοφιλία   |   |
| Όχι συχνές  |   | ηωσινοφιλία   |
| Μη γνωστές  | αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση <sup>1</sup>   | αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση <sup>1</sup>   |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                 |   |   |
| Συχνές  | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία   | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία   |
| Όχι συχνές  | σαρκοειδωση   |   |
| Μη γνωστές  | απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου <sup>1</sup>   |   |
| <b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>                                   |   |   |
| Πολύ συχνές   | υποθυρεοειδισμός  | υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός   |
| Συχνές  | ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υποϋποφυσισμός, υποφυσίτιδα, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα  | ανεπάρκεια των επινεφριδίων <sup>7</sup> , υποφυσίτιδα <sup>7</sup> , θυρεοειδίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης <sup>7</sup>                           |
| Όχι συχνές  | διαβητική κετοξέωση <sup>7</sup> , σακχαρώδης διαβήτης <sup>7</sup>   | διαβητική κετοξέωση <sup>7</sup> , υποϋποφυσισμός   |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                               |   |   |
| Πολύ συχνές   | μειωμένη όρεξη  | μειωμένη όρεξη  |
| Συχνές  | αφυδάτωση   | αφυδάτωση   |
| Όχι συχνές  |   | μεταβολική οξέωση   |
| Μη γνωστές  | σύνδρομο λύσης όγκου <sup>8</sup>   |   |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                       |   |   |
| Πολύ συχνές   | κεφαλαλγία  |   |
| Συχνές  | περιφερική νευροπάθεια, ζάλη  | κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη  |
| Όχι συχνές  | σύνδρομο Guillain-Barré, πολυνευροπάθεια, νευρίτιδα, παράλυση περνιαίου νεύρου, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και του απαγωγού νεύρου), εγκεφαλίτιδα <sup>7</sup> | πολυνευροπάθεια, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και του απαγωγού νεύρου), μυασθένεια gravis <sup>7</sup> |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>  |   |   |
| Συχνές  | ραγοειδίτιδα, θαμπή όραση   | Θαμπή όραση   |
| Όχι συχνές  |   | ραγοειδίτιδα  |
| Μη γνωστές  | σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada <sup>1</sup>  |   |
| Σπάνιες   | ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς   | ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς   |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>   |   |   |
| Συχνές  | ταχυκαρδία  | ταχυκαρδία  |
| Όχι συχνές  | αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής αρρυθμίας) <sup>α,δ</sup> , κολπική μαρμαρυγή, μυοκαρδίτιδα <sup>α,στ</sup>   | αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής αρρυθμίας), μυοκαρδίτιδα <sup>7</sup>   |
| Μη γνωστές  | περικαρδιακές διαταραχές <sup>1</sup>   |   |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>   |   |   |
| Συχνές  | υπέρταση  | υπέρταση  |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b> |   |   |
| Πολύ συχνές   | δύσπνοια  |   |



|   |  |  |
|---|--|--|
| Συχνές  | πνευμονίτιδα <sup>α,γ</sup> , πνευμονική εμβολή <sup>α</sup> , βήχας   | πνευμονίτιδα, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας   |
| Όχι συχνές  | υπεζωκοτική συλλογή  |  |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>                                    |  |  |
| Πολύ συχνές   | κολίτιδα <sup>α</sup> , διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος   | διάρροια, έμετος, ναυτία   |
| Συχνές  | στοματίτιδα, παγκρεατίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία  | κολίτιδα, στοματίτιδα, παγκρεατίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία  |
| Όχι συχνές  | διάτρηση του εντέρου <sup>α</sup> , γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα  | γαστρίτιδα   |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                          |  |  |
| Συχνές  | ηπατίτιδα <sup>γ</sup>   | ηπατίτιδα <sup>γ</sup>   |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                  |  |  |
| Πολύ συχνές   | εξάνθημα <sup>ε</sup> , κνησμός  | εξάνθημα <sup>ε</sup> , κνησμός  |
| Συχνές  | λεύκη, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, κνίδωση  | ξηροδερμία, ερύθημα, κνίδωση   |
| Όχι συχνές  | ψωρίαση  | σύνδρομο Stevens-Johnson, λεύκη, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία, ψωρίαση  |
| Σπάνιες   | τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>α,στ</sup> , σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>στ</sup>   |  |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> |  |  |
| Πολύ συχνές   | αρθραλγία  | μυοσκελετικός πόνος <sup>ζ</sup> , αρθραλγία   |
| Συχνές  | μυοσκελετικό άλγος <sup>ζ</sup>  | αρθρίτιδα, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία  |
| Όχι συχνές  | σπονδυλοαρθροπάθεια, σύνδρομο Sjogren, αρθρίτιδα, μυοπάθεια, μυοσίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της πολυμυοσίτιδας) <sup>α,ε</sup> , ραβδομυόλυση <sup>α,στ</sup>  | ρευματική πολυμυαλγία, μυοσίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της πολυμυοσίτιδας), ραβδομυόλυση  |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                     |  |  |
| Συχνές  | νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης) <sup>α,γ</sup>   | νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης) <sup>γ</sup>   |
| Όχι συχνές  | διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων   | διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων   |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>            |  |  |
| Πολύ συχνές   | κόπωση, πυρεξία  | κόπωση, πυρεξία  |
| Συχνές  | οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος), άλγος  | οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος), άλγος, θωρακικό άλγος, ρίγη  |
| Όχι συχνές  | θωρακικό άλγος   |  |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις<sup>β</sup></b>                               |  |  |
| Πολύ συχνές   | αυξημένη AST, αυξημένη ALT, αυξημένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη κρεατινίνη, υπεργλυκαιμία <sup>γ</sup> , υπογλυκαιμία, λεμφοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, υποασβεστιαμία, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατρίαμία | αυξημένη AST, αυξημένη ALT, αυξημένη ολική χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη κρεατινίνη, υπεργλυκαιμία <sup>γ</sup> , υπογλυκαιμία, λεμφοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία <sup>γ</sup> , θρομβοπενία, αναιμία, υπερασβεστιαμία, υπασβεστιαμία, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατρίαμία |
| Συχνές  | υπερκαλιαιμία, υπερμαγνησιαμία, υπερνατρίαμία, μειωμένο σωματικό βάρος   | υπερμαγνησιαμία, υπερνατρίαμία, μειωμένο σωματικό βάρος  |

\* Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια μονοθεραπεία με nivolumab στο μελάνωμα

\*\* Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια μονοθεραπεία με nivolumab στο RCC

<sup>α</sup> Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά σε κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.

- <sup>β</sup> Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντανακλούν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Βλ. "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές" παρακάτω.
- <sup>γ</sup> Έχουν αναφερθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σε κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.
- <sup>δ</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην κατηγορία οργανικού συστήματος των καρδιακών διαταραχών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ήταν υψηλότερη στην ομάδα του nivolumab σε σύγκριση με την ομάδα της χημειοθεραπείας στον πληθυσμό με μεταστατικό μελάνωμα μετά τη χορήγηση αναστολέα CTLA4/BRAF. Τα ποσοστά επίπτωσης ανά 100 άτομα έτη έκθεσης ήταν 9,3 έναντι 0. Σοβαρά καρδιακά συμβάντα αναφέρθηκαν από το 4,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε nivolumab έναντι 0 στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία της επιλογής του ερευνητή. Η συχνότητα των καρδιακών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nivolumab από ό,τι στην ομάδα της δακαρβαζίνης στον πληθυσμό με μεταστατικό μελάνωμα που δεν είχε λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Οι ερευνητές θεώρησαν όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα ως μη σχετιζόμενα με το nivolumab εκτός από την αρρυθμία (κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία και κοιλιακή αρρυθμία).
- <sup>ε</sup> Το εξάνθημα αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το ιλαροειδές εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το φλυκταινώδες εξάνθημα, το βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα, το κυστικό εξάνθημα, το γενικευμένο εξάνθημα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, την αποφολιδωτική δερματίτιδα, την δερματίτιδα που μοιάζει με ψωρίαση, το φαρμακευτικό εξάνθημα και το πεμφιγοειδές.
- <sup>στ</sup> Αναφέρθηκε επίσης σε μελέτες εκτός του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων. Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση σε ολόκληρο το πρόγραμμα.
- <sup>ζ</sup> Το μυοσκελετικό άλγος αποτελεί ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει οσφυαλγία, οστικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα και άλγος σπονδυλικής στήλης.
- <sup>η</sup> Μετεγκριτικό συμβάν (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
- <sup>ι</sup> Έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά.
- <sup>ι</sup> Οι περικαρδιακές διαταραχές αποτελούν ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακό επιπωματισμό και σύνδρομο Dressler.

#### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)*

##### *α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*

Όταν το ipilimumab χορηγείται σε συνδυασμό, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των αντίστοιχων συστατικών της θεραπείας συνδυασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Στο σύνολο δεδομένων του ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και 2 κύκλους χημειοθεραπείας στον NSCLC (n = 358), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 6,5 μηνών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση (36%), ναυτία (26%), εξάνθημα (25%), διάρροια (20%), κνησμός (18%), μειωμένη όρεξη (16%), υποθυρεοειδισμός (15%) και έμετος (13%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (Βαθμού 1 ή 2). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 6,1 μήνες (95% CI 4,93, 7,06) για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία και 2,4 μήνες (95% CI 2,30, 2,83) για τη χημειοθεραπεία.

##### *β. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και 2 κύκλους χημειοθεραπείας στον NSCLC (n = 358) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία**

|   |   |
|---|---|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>   |   |
| Συχνές  | επιπεφυκίτιδα, πνευμονία, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος  |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                 |   |
| Συχνές  | εμπύρετη ουδετεροπενία  |
| Όχι συχνές  | ηωσινοφιλία   |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                 |   |
| Συχνές  | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία   |
| <b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>                                   |   |
| Πολύ συχνές   | υποθυρεοειδισμός  |
| Συχνές  | υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσίτιδα, θυρεοειδίτιδα   |
| Όχι συχνές  | υποϋποφυσισμός, υποπαραθυρεοειδισμός  |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                               |   |
| Πολύ συχνές   | μειωμένη όρεξη  |
| Συχνές  | αφυδάτωση, υπολευκωματιναμία, υποφωσφοραμία   |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                       |   |
| Συχνές  | περιφερική νευροπάθεια, ζάλη  |
| Όχι συχνές  | πολυνευροπάθεια, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και του απαγωγού νεύρου), εγκεφαλίτιδα   |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>  |   |
| Συχνές  | ξηροφθαλμία   |
| Όχι συχνές  | θαμπή όραση, επισκληρίτιδα  |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>   |   |
| Όχι συχνές  | ταχυκαρδία, κολλική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία  |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>   |   |
| Όχι συχνές  | υπέρταση  |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b> |   |
| Συχνές  | πνευμονίτιδα, δύσπνοια, βήχας   |
| Όχι συχνές  | υπεζωκοτική συλλογή   |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>  |   |
| Πολύ συχνές   | ναυτία, διάρροια, έμετος  |
| Συχνές  | δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, κολίτιδα, ξηροστομία, παγκρεατίτιδα   |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                                  |   |
| Συχνές  | ηπατίτιδα   |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |   |
| Πολύ συχνές   | εξάνθημα <sup>a</sup> , κνησμός   |
| Συχνές  | αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, κνίδωση  |
| Όχι συχνές  | ψωρίαση, σύνδρομο Stevens-Johnson, λεύκη  |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |   |
| Συχνές  | μυοσκελετικός πόνος <sup>b</sup> , αρθραλγία, αρθρίτιδα   |
| Όχι συχνές  | μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, ρευματική πολυμυαλγία   |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |   |
| Συχνές  | νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης)   |
| Όχι συχνές  | νεφρίτιδα   |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>                    |   |
| Πολύ συχνές   | κόπωση  |
| Συχνές  | πυρεξία, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος)   |
| Όχι συχνές  | ρίγη, θωρακικό άλγος  |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>   |   |
| Πολύ συχνές   | αναιμία <sup>γ,δ</sup> , θρομβοπενία <sup>γ</sup> , λευκοπενία <sup>γ</sup> , λεμφοπενία <sup>γ</sup> , ουδετεροπενία <sup>γ</sup> , αυξημένες αλκαλικές φωσφατάσες <sup>γ</sup> , αυξημένες τρανσαμινάσες <sup>γ</sup> , αυξημένη κρεατινίνη <sup>γ</sup> , αυξημένη αμυλάση <sup>γ</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>γ</sup> , υποκαλιαιμία <sup>γ</sup> , υπομαγνησιαμία <sup>γ</sup> , υπονατρίαμία <sup>γ</sup> |

|            |   |
|------------|---|
| Συχνές     | αυξημένη ολική χολερυθρίνη <sup>γ</sup> , αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη |
| Όχι συχνές | αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση   |

- <sup>α</sup> Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει το κηλιδωβλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το ιλαροειδές εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το γενικευμένο εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα και το φαρμακευτικό εξάνθημα.
- <sup>β</sup> Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, το άλγος στα άκρα και το άλγος σπονδυλικής στήλης.
- <sup>γ</sup> Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.
- <sup>δ</sup> Η αναμία είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη σιδηροπενική αναμία και τη μειωμένη αιμοσφαιρίνη.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Με εξαίρεση τις περιπτώσεις στις οποίες επισημαίνεται, τα δεδομένα για τη μονοθεραπεία με ipilimumab βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) ή ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με gp100 (n = 380) σε μια μελέτη Φάσης 3 του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος (MDX010-20, βλ. παράγραφο 5.1).

Το ipilimumab σε συνδυασμό συνδέεται με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες απέδραμαν με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οριστική διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται το ποσοστό ασθενών με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίοι διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab. Επιπλέον, για ασθενείς που εμφάνισαν ένα συμβάν, στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται το ποσοστό ασθενών που χρειάστηκαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

**Πίνακας 7: Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ή απαιτήσαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών με βάση το δοσολογικό σχήμα**

|   | Ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα % | Ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC % | Ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον NSCLC % |
|---|---|--|---|
| <b>Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας</b>           |   |  |   |
| Πνευμονίτιδα  | 2,0   | 2,2  | 2,2   |
| Κολίτιδα  | 16  | 4,0  | 4,2   |
| Ηπατίτιδα   | 9   | 4,4  | 3,4   |
| Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία   | 1,1   | 1,3  | 1,4   |
| Ενδοκρinoπάθειες  | 2,7   | 2,9  | 2,0   |
| Δερματικές  | 0,9   | 1,5  | 1,1   |
| Υπερευαισθησία/αντίδραση στην έγχυση  | 0   | 0  | 0,6   |
| <b>Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτήσαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών<sup>α,β</sup></b> |   |  |   |
| Πνευμονίτιδα  | 63  | 59   | 68  |
| Κολίτιδα  | 46  | 26   | 20  |
| Ηπατίτιδα   | 46  | 35   | 29  |

|                                      |    |    |    |
|--------------------------------------|----|----|----|
| Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία  | 17 | 27 | 24 |
| Ενδοκρινολογικές                     | 27 | 25 | 8  |
| Δερματικές                           | 7  | 7  | 10 |
| Υπερευαισθησία/αντίδραση στην έγχυση | 6  | 9  | 29 |

<sup>α</sup> τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως

<sup>β</sup> η συχνότητα βασίζεται στον αριθμό των ασθενών που εμφάνισαν τη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια

#### Γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρα περιστατικά λόγω διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα έχουν αναφερθεί σε < 1% των ασθενών που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με gp100.

Στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg, αναφέρθηκε διάρροια και κολίτιδα οποιασδήποτε βαρύτητας στο 27% και το 8% αντίστοιχα. Η συχνότητα σοβαρής (Βαθμού 3 ή 4) διάρροιας και σοβαρής (Βαθμού 3 ή 4) κολίτιδας ήταν 5% για το καθένα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση σοβαρών ή θανατηφόρων (Βαθμού 3 έως 5) γαστρεντερικών αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό ήταν 8 εβδομάδες (εύρος 5 έως 13 εβδομάδες) από την αρχή της θεραπείας. Με κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο, η υποχώρηση (ορίζεται ως βελτίωση σε ήπια [Βαθμού 1] ή λιγότερο ή στη σοβαρότητα κατά την έναρξη) παρουσιάστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις (90%) με διάμεσο χρόνο από την εκδήλωση έως την υποχώρηση 4 εβδομάδες (εύρος 0,6 έως 22 εβδομάδες). Σε κλινικές δοκιμές η κολίτιδα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό συσχετίστηκε με στοιχεία φλεγμονής του βλεννογόνου, με ή χωρίς εξελκώσεις και λεμφοκυτταρική και ουδετεροφιλική διήθηση.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 46,7% (209/448). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) και 0,4% (2/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 0,0-22,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 186 ασθενείς (89,4%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 3,0 εβδομάδες (εύρος: 0,1-159,4<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 28,2% (154/547). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 10,4% (57/547) και 4,9% (27/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 0,024,7). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 140 ασθενείς (91,5%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 2,4 εβδομάδες (εύρος: 0,1103,1<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 22,3% (80/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3, Βαθμού 4 και Βαθμού 5 αναφέρθηκαν στο 7%(25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) και 0,3% (1/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 5,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-53,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 70 ασθενείς (87,5%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 1,4 εβδομάδες (εύρος: 0,1-76,9<sup>+</sup>).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονοπάθειας, ήταν 7,8% (35/448). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) και 0,2% (1/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Ένα από τα περιστατικά πνευμονίτιδας Βαθμού 3 επιδεινώθηκε στο διάστημα των 11 ημερών, με θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 0,7-12,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 33 ασθενείς (94,3%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 0,3-35,1).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, ήταν 6,2% (34/547). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 3,1% (17/547) και 1,1% (6/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 0,2520,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 31 ασθενείς (91,2%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 0,7-85,9<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, ήταν 5,3% (19/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) και 0,6% (2/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 18,1 εβδομάδες (εύρος: 0,6-52,4). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 14 ασθενείς (74%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 4,3 εβδομάδες (εύρος: 0,7-27,9<sup>+</sup>).

#### Ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρή ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε < 1% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg.

Αυξήσεις της AST και της ALT οποιασδήποτε βαρύτητας αναφέρθηκαν στο 1% και το 2% των ασθενών αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν αναφορές σοβαρής (Βαθμού 3 ή 4) αύξησης της AST ή της ALT. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μέτριας έως σοβαρής ή θανατηφόρου (Βαθμού 2 έως 5) ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με το ανοσοποιητικό κυμάνθηκε από 3 έως 9 εβδομάδες από την αρχή της θεραπείας. Με κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο, ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμάνθηκε από 0,7 έως 2 εβδομάδες. Σε κλινικές δοκιμές, βιοψίες ήπατος από ασθενείς που είχαν ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό, εμφάνισαν στοιχεία οξείας φλεγμονής (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα).

Σε ασθενείς που λάμβαναν ipilimumab σε υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με dacarbazine, εμφανίστηκε ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό συχνότερα από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν ipilimumab 3 mg/kg σε μονοθεραπεία.

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 29,5% (132/448). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) και 1,8% (8/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 1,5 μήνες (εύρος: 0,0-30,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 124 ασθενείς (93,9%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 5,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-106,9).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 18,5% (101/547). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) και 1,6% (9/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 0,426,8). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 86 ασθενείς (85,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1<sup>+</sup>-82,9<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 13,4% (48/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) και 1,1% (4/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 10,6 εβδομάδες (εύρος: 1,1-68,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 37 ασθενείς (80,4%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 5 εβδομάδες (εύρος: 0,3<sup>+</sup>-45,0<sup>+</sup>).

#### Δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρος τοξική επιδερμική νεκρόλυση (συμπεριλαμβανομένου του SJS) έχει αναφερθεί σε < 1% των ασθενών που έλαβαν ipilimumab σε συνδυασμό με gp100 (βλέπε παράγραφο 5.1). Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) έχει αναφερθεί σπάνια με το ipilimumab σε κλινικές μελέτες και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία. Έχουν αναφερθεί περιστασιακά περιστατικά πεμφιγοειδούς κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

Στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg, αναφέρθηκε εξάνθημα και κνησμός διαφορετικής βαρύτητας, το καθένα στο 26% των ασθενών. Εξάνθημα και κνησμός επαγόμενο από ipilimumab ήταν κυρίως ήπια (Βαθμού 1) ή μέτρια (Βαθμού 2) και ανταποκρίνονταν σε συμπτωματική θεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση μέτριων έως σοβαρών ή θανατηφόρων (Βαθμού 2 έως 5) δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 3 εβδομάδες από την αρχή της θεραπείας (εύρος 0,9 έως 16 εβδομάδες). Με κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο, υποχώρηση παρουσιάστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις (87%), με διάμεσο χρόνο από την εκδήλωση έως την υποχώρηση 5 εβδομάδες (εύρος 0,6 έως 29 εβδομάδες).

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 65,0% (291/448). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 20,3% (91/448)

και 7,6% (34/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 0,5 μήνες (εύρος: 0,0-19,4). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 191 ασθενείς (65,9%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 11,4 εβδομάδες (εύρος: 0,1-150,1<sup>+</sup>). Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 48,8% (267/547). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 13,7% (75/547) και 3,7% (20/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 0,9 μήνες (εύρος: 0,017,9). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 192 ασθενείς (72,2%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 11,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-126,7<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 37,7% (135/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) και 0,3% (1/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 3,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-83,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 96 ασθενείς (71,6%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 9,4 εβδομάδες (εύρος: 0,1<sup>+</sup>-84,1<sup>+</sup>).

#### Νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές νευρολογικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρο σύνδρομο Guillain-Barré έχει αναφερθεί σε < 1% των ασθενών που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με gp100. Συμπτώματα ομοιάζοντα με μυσθένεια gravis έχουν επίσης αναφερθεί σε <1% των ασθενών που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ipilimumab σε κλινικές δοκιμές.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 5,1% (23/448). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) και 0,7% (3/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 0,5-21,8). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 21 ασθενείς (91,3%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 2,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1- 125,1<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 8,8% (48/547). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) και 0,5% (3/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση του συμβάντος ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 0,016,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 37 ασθενείς (77,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 13,2 εβδομάδες (εύρος: 0,1<sup>+</sup>-106,0<sup>+</sup>).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 7% (25/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) και 0,6 (2/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 10,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-51,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 14 ασθενείς (56%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1<sup>+</sup>-82,9<sup>+</sup>).

#### Ενδοκρिनοπάθεια που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

Στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg, υποϋποφυσισμός οποιασδήποτε βαρύτητας αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός οποιασδήποτε βαρύτητας αναφέρθηκε το καθένα στο 2% των ασθενών. Η συχνότητα σοβαρού (Βαθμού 3 ή 4) υποϋποφυσισμού αναφέρθηκε στο 3% των ασθενών. Δεν υπήρχαν αναφορές σοβαρής ή πολύ σοβαρής (Βαθμού 3 ή 4) επινεφριδιακής ανεπάρκειας, υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μέτριας έως πολύ σοβαρής (Βαθμού 2 έως 4) σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπάθειας κυμάνθηκε από 7 έως περίπου 20 εβδομάδες από την αρχή της θεραπείας. Ενδοκρिनοπάθεια σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές, ήταν γενικώς ελεγχόμενη με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών.

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, η επίπτωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 25,2% (113/448). Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 14,5% (65/448) και 1,3% (6/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποφυσίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λεμφοκυτταρικής υποφυσίτιδας) Βαθμού 2 και Βαθμού 3 εμφανίστηκε σε 5,8% (26/448) και 2,0% (9/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποϋποφυσισμός Βαθμού 2 και Βαθμού 3 εμφανίστηκε σε

0,4% (2/448) και 0,7% (3/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Ανεπάρκεια των επινεφριδίων (συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς επινεφριδικής ανεπάρκειας) Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκε σε 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) και 0,2% (1/448) των ασθενών, αντίστοιχα. Σακχαρώδης διαβήτης Βαθμού 1, Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 και διαβητική κετοξέωση Βαθμού 4 εμφανίστηκαν έκαστο σε 0,2% (1/448) των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν ενδοκρινολογικές Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 0,0-28,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 64 ασθενείς (45,4%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,4 έως 155,4<sup>+</sup> εβδομάδες.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, η επίπτωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 27,2% (149/547). Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 15,7% (86/547) και 1,3% (7/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποθυροειδία εμφανίστηκε στο 4,0% (22/547) των ασθενών. Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) και 0,4% (2/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Βαθμού 2 υποθυροειδισμός εμφανίστηκε στο 0,4% (2/547) των ασθενών. Ανεπάρκεια των επινεφριδίων (συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς επινεφριδικής ανεπάρκειας) Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκε σε 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) και 0,4% (2/547) των ασθενών, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 (3 Βαθμού 2, 2 Βαθμού 3 και 3 Βαθμού 4) και διαβητική κετοξέωση (1 Βαθμού 4). Δεν αναφέρθηκαν ενδοκρινολογικές Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 0,022,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 76 ασθενείς (42,7%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,4 έως 130,3<sup>+</sup> εβδομάδες.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση θυρεοειδικών διαταραχών ήταν 24% (86/358). Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 12,3% (44/358) και 0,3% (1/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποθυροειδία εμφανίστηκε στο 1,4% (5/358) των ασθενών. Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 0,6% (2/358) και 0,8% (3/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Βαθμού 2 υποθυροειδισμός εμφανίστηκε στο 0,3% (1/358) των ασθενών. Περιστατικά επινεφριδικής ανεπάρκειας Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,7% (6/358) και 1,4% (5/358) των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 12,1 εβδομάδες (εύρος: 1,9-58,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 30 ασθενείς (35,3%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 1,4 έως 72,4<sup>+</sup> εβδομάδες.

#### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg, η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν 3,8% (17/448)/ Όλες οι αντιδράσεις ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα. Περιστατικά Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 2,2% (10/448) των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμών 3-5 .

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg, η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν 4,0% (22/547), όλες εκ των οποίων ήταν βαρύτητας Βαθμού 1 ή 2. Περιστατικά Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 2,4% (13/547) των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμών 3-5 .

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, η επίπτωση υπερευαισθησίας/αντίδρασης στην έγχυση ήταν 4,7% (17/358). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) και 0,3% (1/358) των ασθενών, αντίστοιχα.

#### Ανοσογονικότητα

Λιγότερο από το 2% των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν ipilimumab σε κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3 ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του ipilimumab. Κανένας δεν παρουσίασε σχετιζόμενη με έγχυση ή περι-έγχυτική υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Δεν εντοπίστηκαν αντισώματα εξουδετέρωσης έναντι του ipilimumab. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχετισμός ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του ipilimumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του ipilimumab κυμάνθηκε από 6,3 έως 8,4%. Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του ipilimumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ipilimumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του ipilimumab ήταν 7,5% και η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ipilimumab ήταν 1,6%. Από



τους ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων έναντι του nivolumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 26% με nivolumab 3 mg/kg και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 37,8% με nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 33,8% με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και χημειοθεραπεία. Η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 0,5% με nivolumab 3 mg/kg και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 4,6% με nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 2,6% με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και χημειοθεραπεία.

Κατά τη χορήγηση σε συνδυασμό με nivolumab, η CL του ipilimumab ήταν αμετάβλητη παρουσία αντισωμάτων έναντι του ipilimumab, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις για μεταβολή του προφίλ τοξικότητας.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές με το συνδυασμό ipilimumab και nivolumab

Σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg στο μελάνωμα, τα ποσοστά ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση από την έναρξη της μελέτης σε μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 3 ή 4 είχαν ως εξής: 2,8% για αναιμία (όλα τα περιστατικά Βαθμού 3), 1,2% για θρομβοπενία, 0,5% για λευκοπενία, 6,7% για λεμφοπενία, 0,7% για ουδετεροπενία, 4,3% για αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 12,4% για αυξημένη AST, 15,3% για αυξημένη ALT, 1,2% για αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 2,4% για αυξημένη κρεατινίνη, 5,3% για υπεργλυκαιμία, 8,7% για αυξημένη αμυλάση, 19,5% για αυξημένη λιπάση, 1,2% για υποασβεστιαμία, 0,2% για υπερανατριαιμία και υπερασβεστιαμία, 0,5% για υπερκαλιαιμία, 0,3% για υπερμαγνησιαμία, 4,8% για υποκαλιαιμία και 9,5% για υπονατριαιμία.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg στο RCC, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν ως εξής: 3,0% για την αναιμία (όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3), 0,7% για τη θρομβοπενία, 0,6% για τη λευκοπενία, 5,1% για τη λεμφοπενία, 1,1% για την ουδετεροπενία, 2,0% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 4,8% για την αυξημένη AST, 6,5% για την αυξημένη ALT, 1,1% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 2,1% για την αυξημένη κρεατινίνη, 7,2% για την υπεργλυκαιμία, 1,8% για την υπογλυκαιμία, 12,2% για την αυξημένη αμυλάση, 20,1% για την αυξημένη λιπάση, 0,4% για την υπασβεστιαμία, 1,3% για την υπερασβεστιαμία, 2,4% για την υπερκαλιαιμία, 1,1% για την υπερμαγνησιαμία, 0,4% για την υπομαγνησιαμία, 1,9% για την υποκαλιαιμία και 9,9% για την υπονατριαιμία.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία στον NSCLC, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 από την έναρξη της μελέτης ήταν ως εξής: 9,2% για την αναιμία, 4,3% για τη θρομβοπενία, 9,8% για τη λευκοπενία, 5,8% για τη λεμφοπενία, 14,7% για την ουδετεροπενία, 1,2% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,5% για την αυξημένη AST, 4,3% για την αυξημένη ALT, 0% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 1,2% για την αυξημένη κρεατινίνη, 7,1% για την υπεργλυκαιμία, 0% για την υπογλυκαιμία, 6,7% για την αυξημένη αμυλάση, 11,9% για την αυξημένη λιπάση, 1,4% για την υπασβεστιαμία, 1,2% για την υπερασβεστιαμία, 1,7% για την υπερκαλιαιμία, 0,3% για την υπερμαγνησιαμία, 1,2% για την υπομαγνησιαμία, 3,5% για την υποκαλιαιμία και 10,7% για την υπονατριαιμία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Στη μελέτη CA184070 δεν αναφέρθηκαν Βαθμού  $\geq 3$  ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το ανοσοποιητικό (irAR) για τον ασθενή ηλικίας 12 ετών και άνω που έλαβε ipilimumab 3 mg/kg. Δύο (25,0%) από τους 8 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5 mg/kg και 1 (11,1%) από τους 9 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg/kg ανέφεραν συμβάντα Βαθμού 3–4. Κανένα από τα συμβάντα δεν ήταν θανατηφόρο. Οι τύποι των irAR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες, και τα πιο συχνά αναφερόμενα irAR σε όλες τις ομάδες ήταν συμβάντα από το γαστρεντερικό (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] και 44,4% [10 mg/kg]), συμβάντα που αφορούν την ηπατική λειτουργία (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) και δερματικά συμβάντα (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Σε αυτήν τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα irAR. Δεν υπήρχαν εμφανείς διαφορές στο φάσμα των irAR που αναφέρθηκαν στους ενήλικες και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Στη μελέτη CA184178 δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα irAR, ενώ τα παρατηρούμενα irAR ήταν παρόμοια ως προς τη συχνότητα, την ένταση και το όργανο που εμφανίστηκαν με εκείνα που έχουν αναφερθεί σε μελέτες ενηλίκων. Δύο ασθενείς στην ομάδα των 10 mg/kg εμφάνισαν Βαθμού 1 και Βαθμού 3 ενδοκρινικά irAR υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν αναφέρθηκαν άλλες ενδοκρινικές ανωμαλίες.

Στον Πίνακα 8 συνοψίζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, καθώς και στους ενήλικες.

**Πίνακας 8: Σύνοψη των ανεπιθύμητων συμβάντων μετά από έως και τέσσερις δόσεις 3, 5 και 10 mg/kg, Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία**

|   | Αριθμός ασθενών (%)                                       |                  |                   |                          |                   |                               |                                       |
|---|---|------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|   | Ηλικίας ≥ 12 έως 21 ετών                                  |                  |                   | Ηλικίας 12 έως < 18 ετών |                   | Ενήλικες                      |                                       |
|   | Προχωρημένο μελάνωμα και μη μελανωματικοί συμπαγείς όγκοι |                  |                   | Προχωρημένο μελάνωμα     |                   | Προχωρημένο μελάνωμα          |                                       |
|   | CA184070  |                  |                   | CA184178                 |                   | CA184004/022<br>Συγκεντρωτικά | CA184004/007/008/022<br>Συγκεντρωτικά |
|   | 3 mg/kg<br>n = 1  | 5 mg/kg<br>n = 8 | 10 mg/kg<br>n = 9 | 3 mg/kg<br>n = 4         | 10 mg/kg<br>n = 8 | 3 mg/kg<br>n = 111            | 10 mg/kg<br>n = 325                   |
| <b>Όλοι οι θάνατοι, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 4 (50,0)         | 2 (22,2)          | 2 (50,0)                 | 3 (37,5)          | 26 (23,4)                     | 71 (21,8)                             |
| <b>Θάνατοι που συνδέονται με τη θεραπεία, n (%)</b>   | 0   | 0                | 0                 | 0                        | 0                 | 2 (1,8)                       | 6 (1,8)                               |
| <b>SAE, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 7 (87,5)         | 4 (44,4)          | 1 (25,0)                 | 6 (75,0)          | 50 (45,0)                     | 168 (51,7)                            |
| <b>SAE, που συνδέονται με το φάρμακο, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 5 (62,5)         | 4 (44,4)          | 1 (25,0)                 | 5 (62,5)          | 19 (17,1)                     | 95 (29,2)                             |
| <b>ΑΕ που οδηγούν σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης, n (%)</b>                              | 0   | 3 (37,5)         | 2 (22,2)          | 1 (25,0)                 | 5 (62,5)          | 12 (10,8)                     | 88 (27,1)                             |
| <b>ΑΕ που συνδέονται με το φάρμακο και οδηγούν σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης, n (%)</b> | 0   | 3 (37,5)         | 2 (22,2)          | 1 (25,0)                 | 5 (62,5)          | 9 (8,1)                       | 61 (18,8)                             |
| <b>irAE, n (%)</b>  | 1 (100,0)   | 7 (87,5)         | 7 (77,8)          | 2 (50,0)                 | 4 (50,0)          | 68 (61,3)                     | 234 (72,0)                            |
| <b>ΑΕ, n (%)</b>  | 1 (100,0)   | 8 (100,0)        | 9 (100,0)         | 4 (100,0)                | 8 (100,0)         | 108 (97,3)                    | 315 (96,9)                            |
| <b>ΑΕ που συνδέονται με το φάρμακο, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 7 (87,5)         | 9 (100,0)         | 2 (50,0)                 | 7 (87,5)          | 88 (79,3)                     | 274 (84,3)                            |

MedDRA εκδ. 17.0 για την CA184070, εκδ. 19.0 για την CA184178 και εκδ. 12.1 για την Adult Safety Pool. ΔΑ = δεν αξιολογήθηκε

Για τους ενήλικες, οι θάνατοι που αναφέρονται σε αυτόν τον πίνακα συνέβησαν εντός 70 ημερών από την τελευταία δόση, ανεξαρτήτως της σχέσης. Οι θάνατοι για τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι εκείνοι με συμβάντα κατά τη διάρκεια της μελέτης, εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση, εκτός από εκείνους στην κατηγορία «Όλοι οι θάνατοι», που συνέβησαν >30 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Στην CA184178, θάνατοι αναφέρθηκαν τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Η σχέση με το ipilimumab αναφέρθηκε ως Πιθανή, Εξαιρετικά πιθανή, Βέβαιη ή Ελλείπουσα για τις μελέτες CA184178 και Adult Safety Pool, και Σχετιζόμενη ή Ελλείπουσα για τη μελέτη CA184070.

Συντομογραφίες: SAE = σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, ΑΕ = ανεπιθύμητα συμβάντα, irAE = ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η μέγιστη ανεκτή δόση του ipilimumab δεν έχει προσδιοριστεί. Σε κλινικές δοκιμές, ασθενείς έλαβαν έως 20 mg/kg χωρίς εμφανείς τοξικές επιδράσεις.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινήσει η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC11

#### Μηχανισμός δράσης

Το κυτταροτοξικό αντιγόνο-4 των Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4) είναι ένας ρυθμιστής κλειδί της δραστηριότητας των Τ-κυττάρων. Το ipilimumab είναι ένας αναστολέας του σημείου ελέγχου CTLA-4 του ανοσοποιητικού, το οποίο αναστέλλει την σηματοδότηση των Τ-κυττάρων που επάγεται μέσω της οδού CTLA-4, αυξάνοντας τον αριθμό των αντιδραστικών κυττάρων Τ-τελεστών τα οποία κινητοποιούν την εξαπόλυση μίας άμεσης επίθεσης των Τ-κυττάρων του ανοσοποιητικού εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Το CTLA-4 μπορεί επιπρόσθετα να μειώσει την λειτουργία των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων, η οποία μπορεί να συμβάλει στην απόκριση του ανοσοποιητικού κατά του όγκου. Το ipilimumab μπορεί να καταστρέφει επιλεκτικά τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα στο περιβάλλον του όγκου, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας των Τ-τελεστών προς αυτή των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων εντός του όγκου, το οποίο οδηγεί στο θάνατο των κυττάρων του όγκου.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με μελάνωμα που έλαβαν ipilimumab, οι μέσοι απόλυτοι αριθμοί λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία (ALC) αυξήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης της δόσης επαγωγής. Σε μελέτες Φάσης 2, αυτή η αύξηση ήταν εξαρτώμενη από τη δόση. Στην MDX010-20 (βλέπε παράγραφο 5.1), το ipilimumab στα 3 mg/kg με ή χωρίς gp100 αύξησε τους ALC καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης της δόσης επαγωγής, αλλά δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική μεταβολή των ALC στην ομάδα ελέγχου των ασθενών που έλαβαν ερευνητικό πεπτιδικό εμβόλιο gp100 μεμονωμένα.

Στην περιφερική κυκλοφορία αίματος ασθενών με μελάνωμα, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του ποσοστού ενεργοποιημένων HLA-DR+ CD4+ και CD8+ Τ κυττάρων μετά από θεραπεία με ipilimumab, σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης του. Μια μέση αύξηση του ποσοστού της κεντρικής μνήμης (CCR7+ CD45RA-) CD4+ και CD8+ Τ κυττάρων καθώς και μια μικρότερη, αλλά σημαντική, μέση αύξηση του ποσοστού της δραστηρικής μνήμης (CCR7-CD45RA-) CD8+ Τ κυττάρων παρατηρήθηκε επίσης μετά από τη θεραπεία με ipilimumab.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab*

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια που συνδέονται με τις δοσολογικές συστάσεις του nivolumab όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία κατόπιν θεραπείας συνδυασμού με ipilimumab, ανατρέξτε στην ΠΧΤΠ για το nivolumab.

Βάσει μοντέλων δόσης/έκθεσης για την αποτελεσματικότητα και συσχέτισεων της ασφάλειας, δεν παρατηρούνται κλινικά σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ανάμεσα στη δόση nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες και τη δόση 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Επιπλέον, με βάση αυτές τις σχέσεις, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση nivolumab των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες και τη δόση των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες στο προχωρημένο μελάνωμα και στο RCC.

#### Κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με ipilimumab

##### Μελάνωμα

Το πλεονέκτημα της Συνολικής Επιβίωσης (OS) του ipilimumab στη συνιστώμενη δόση των 3 mg/kg σε ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, αποδείχθηκε σε μια μελέτη Φάσης 3 (MDX010-20). Ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα, πρωτοπαθές μελάνωμα του ΚΝΣ, ενεργές μεταστάσεις του εγκεφάλου, ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C δεν συμπεριελήφθησαν στην κλινική δοκιμή MDX010-20. Στις κλινικές δοκιμές αποκλείστηκαν ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG >1 και μελάνωμα του βλεννογόνου. Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς χωρίς μετάσταση στο ήπαρ, οι οποίοι είχαν αρχική AST > 2,5 x ULN, ασθενείς με μετάσταση στο ήπαρ που είχαν αρχική AST > 5 x ULN και ασθενείς με αρχική ολική χολερυθρίνη  $\geq$  3 x ULN.

Για ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, βλέπε επίσης την παράγραφο 4.4.

#### MDX010-20

Μια διπλά-τυφλή μελέτη Φάσης 3 εισήγαγε ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με σχήματα που περιείχαν ένα ή περισσότερα από τα εξής: PL-2, δακαρβαζίνη, τεμοζολομίδη, φοτεμουστίνη ή καρβοπλατίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1:1 για να λάβουν ipilimumab 3 mg/kg + ερευνητικό πεπτιδικό εμβόλιο gp100 (gp100), μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg ή gp100 μεμονωμένα. Όλοι οι ασθενείς ήταν τύπου HLA-A2\*0201. Αυτός ο τύπος HLA υποστηρίζει την ανοσολογική εικόνα του gp100. Οι ασθενείς συμμετείχαν ανεξάρτητα από την κατάσταση μετάλλαξης BRAF κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ασθενείς έλαβαν ipilimumab κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις, όπως ήταν ανεκτό (θεραπεία επαγωγής). Ασθενείς με εμφανή αύξηση του φορτίου του όγκου πριν από την ολοκλήρωση της περιόδου επαγωγής, συνέχισαν τη θεραπεία επαγωγής, όπως ήταν ανεκτή, εάν παρουσίαζαν επαρκή κατάσταση λειτουργικότητας. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου στο ipilimumab διεξήχθη περίπου στην Εβδομάδα 12, μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής. Πρόσθετη θεραπεία με ipilimumab (επανα-θεραπεία) χορηγήθηκε σε εκείνους που ανέπτυξαν PD μετά από αρχική κλινική ανταπόκριση (PR ή CR) ή μετά από SD (σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του ΠΟΥ) > 3 μήνες από την πρώτη αξιολόγηση του όγκου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η OS στην ομάδα με ipilimumab+ gp100 έναντι της ομάδας με gp100. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η OS στην ομάδα με ipilimumab+ gp100 έναντι της ομάδας με μονοθεραπεία με ipilimumab και στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab έναντι της ομάδας με gp100.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 676 ασθενείς: 137 στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab, 403 στην ομάδα με ipilimumab + gp100 και 136 στην ομάδα με gp100 μεμονωμένα. Η πλειονότητα είχε λάβει και τις 4 δόσεις κατά την επαγωγή. Τριάντα δύο ασθενείς έλαβαν επανα-θεραπεία: 8 στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab, 23 στην ομάδα με ipilimumab + gp100 και 1 στην ομάδα με gp100. Η διάρκεια της παρακολούθησης κυμάνθηκε έως τους 55 μήνες. Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στις ομάδες. Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη. Η πλειονότητα (71-73%) των ασθενών παρουσίαζε νόσο σταδίου M1c και το 37-40% των ασθενών παρουσίαζε αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) στην έναρξη. Συνολικά 77 ασθενείς παρουσίαζαν ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία.

Τα σχήματα που περιείχαν ipilimumab κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της ομάδας ελέγχου με gp100 στην OS. Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη σύγκριση της OS ανάμεσα στη μονοθεραπεία με ipilimumab και το gp100 ήταν 0,66 (95% CI: 0,51, 0,87,  $p = 0,0026$ ).

Με την ανάλυση υποομάδας, το παρατηρούμενο όφελος στην OS ήταν σταθερό στις περισσότερες από τις υποομάδες ασθενών (M [μεταστάσεις]-στάδια, πριν από την χορήγηση ιντερλευκίνης-2, την αρχική τιμή LDH, την ηλικία, το φύλο, και το είδος και τον αριθμό της προηγούμενης θεραπείας). Ωστόσο, για τις γυναίκες άνω των 50 ετών, τα δεδομένα που υποστηρίζουν ένα OS επιβίωσης της θεραπείας ipilimumab ήταν περιορισμένα. Καθώς η ανάλυση υποομάδων περιλαμβάνει μόνο μικρό αριθμό ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Τα διάμεσα και τα εκτιμώμενα ποσοστά OS στο 1 έτος και τα 2 έτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

| <b>Πίνακας 9:</b>           | <b>Συνολική επιβίωση στην MDX010-20</b> |                                     |
|-----------------------------|---|-------------------------------------|
|                             | <b>Ipilimumab 3 mg/kg<br/>n = 137</b>   | <b>gp100<sup>a</sup><br/>n= 136</b> |
| Διάμεση τιμή Μήνες (95% CI) | 10 μήνες<br>(8,0, 13,8)                 | 6 μήνες<br>(5,5, 8,7)               |
| OS στο 1 έτος % (95% CI)    | 46% (37,0, 54,1)                        | 25% (18,1, 32,9)                    |
| OS στα 2 έτη % (95% CI)     | 24% (16,0, 31,5)                        | 14% (8,0, 20,0)                     |

<sup>a</sup> Το πεπτιδικό εμβόλιο gp100 αποτελεί πειραματικό φάρμακο ελέγχου.

Στην ομάδα με μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg, η διάμεση OS ήταν 22 μήνες και 8 μήνες για ασθενείς με SD και εκείνους με PD, αντίστοιχα. Τη στιγμή αυτής της ανάλυσης, οι διάμεσες τιμές δεν επιτεύχθηκαν για ασθενείς με CR ή PR.

Για ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε επανα-θεραπεία, το BORR ήταν 38% (3/8 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας με ipilimumab και 0% στην ομάδα με gp100. Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) (ορίζεται

ως CR+PR+SD) ήταν 75% (6/8 ασθενείς) και 0% αντίστοιχα. Λόγω του περιορισμένου αριθμού των ασθενών σε αυτές τις αναλύσεις, δεν είναι δυνατόν να βγει οριστικό συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της επανα-θεραπείας του ipilimumab.

Η ανάπτυξη ή η διατήρηση της κλινικής δραστηριότητας μετά από θεραπεία με ipilimumab ήταν παρόμοια με ή χωρίς τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

#### CA184-169

Μία φάσης 3, διπλά τυφλή μελέτη εισήγαγε ασθενείς που είχαν λάβει ή δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μη χειρουργήσιμο μελάνωμα Σταδίου III ή Σταδίου IV. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 727 ασθενείς, 362 για να λάβουν ipilimumab 3 mg/kg και 365 για να λάβουν ipilimumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις. Στην ομάδα ipilimumab 10 mg/kg, η διάμεση Συνολική Επιβίωση OS (95% CI) ήταν 16 μήνες (11,63, 17,84) και στην ομάδα ipilimumab 3 mg/kg, η διάμεση OS (95% CI) ήταν 12 μήνες (9,86, 13,27). Η συνολική επιβίωση συγκρίθηκε μεταξύ των ομάδων Ipilimumab 10 mg/kg και 3 mg/kg και έδειξε αναλογία κινδύνου HR = 0,84 (95% CI: 0,70, 0,99; τιμή-P = 0,04). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ανάμεσα στις ομάδες των 10 mg/kg και 3 mg/kg. (HR 0,89 με 95% CI: 0,76, 1,04 και τιμή-P = 0,1548 μέσω ελέγχου log-rank). Η τιμή του BORR ήταν παρόμοια στις ομάδες των 10 mg/kg και 3 mg/kg. Η τιμή του BORR στην ομάδα 10 mg/kg ήταν 15,3% (95% CI: 11,8, 19,5) και στην ομάδα 3 mg/kg ήταν 12,2% (95% CI: 9,0, 16,0). Το ipilimumab 10 mg/kg ήταν σχετιζόμενο με υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών συγκρινόμενο με τη δόση 3 mg/kg. Οι συχνότητες των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες 10 mg/kg και 3 mg/kg ήταν 37% και 18%, με τις 3 πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι διάρροια (10,7% έναντι 5,5%), κολίτιδα (8,0% έναντι 3,0%), και υποφυσίτιδα (4,4% έναντι 1,9%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή στις ομάδες 10 mg/kg και 3 mg/kg συνέβησαν στο 31% και 19% των ασθενών, με ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε θάνατο σε 4 και 2 ασθενείς, αντίστοιχα.

Στη συνιστώμενη δόση των 3 mg/kg η διάμεση τιμή OS ήταν παρόμοια στην υποομάδα των γυναικών ηλικίας  $\geq$  50 ετών σε σύγκριση με το σύνολο του πληθυσμού: (11,40 έναντι 11,53 μήνες). Η διάμεση τιμή OS στην υποομάδα με εγκεφαλικές μεταστάσεις στην αρχή ήταν 5,67 μήνες στη συνιστώμενη δόση των 3 mg/kg.

#### Άλλες μελέτες με ipilimumab ως μονοθεραπεία

##### Μελάνωμα

#### CA184332 και CA184338

Η Συνολική Επιβίωση της μονοθεραπείας ipilimumab 3 mg/kg σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 (N= 78 τυχαιοποιημένοι) και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία από δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης (N= 273 και N= 157) ήταν γενικά σταθερή. Στις δύο μελέτες παρατήρησης, το 12,1% και 33,1 % των ασθενών είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο τη χρονική περίοδο διάγνωσης του προχωρημένου μελανώματος. Η διάμεση OS και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης στο 1 έτος, στα 2 έτη, στα 3 έτη και στα 4 έτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης μετά από 1 χρόνο, 2 χρόνια και 3 χρόνια σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία (N=78) συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, ήταν 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 - 42,9) και 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4) αντίστοιχα.

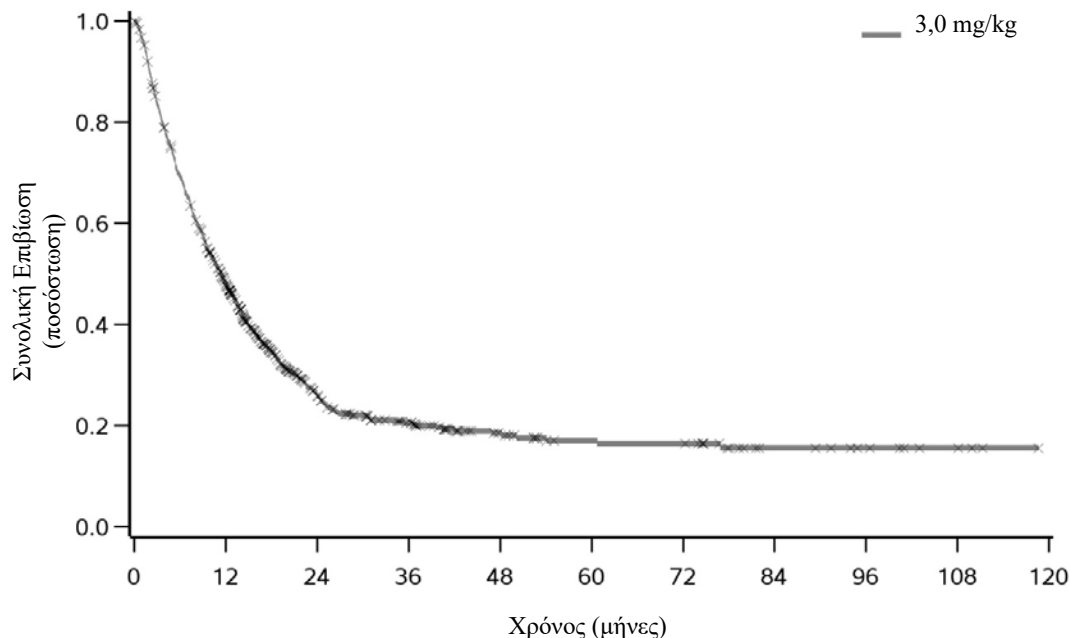
| <b>Πίνακας 10: Συνολική επιβίωση σε μελέτες παρατήρησης</b> | CA184338<br>n= 273      | CA184332<br>n= 157     |
|---|-------------------------|------------------------|
| Διάμεση OS (95% CI)   | 14 μήνες<br>(12,8-18,7) | 10 μήνες<br>(7,0-12,8) |
| OS στο 1 έτος % (95% CI)                                    | 59% (52,5-64,3)         | 44% (35,5, 51,4)       |
| OS στα 2 έτη % (95% CI)                                     | 39% (33,1-44,8)         | 26% (18,9-33,3)        |
| OS στα 3 έτη % (95% CI)                                     | 31% (25,5-36,7)         | 22% (15,5-29,2)        |
| OS στα 4 έτη % (95% CI)                                     | 26% (20,4-31,3)         | 22% (15,5-29,2)        |

Οι ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στη μελέτη CA184332 είχαν διάμεση OS 7 μήνες (95% CI: 5,06 - 12,81) και οι ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις είχαν διάμεση OS 14,1 μήνες (95% CI: 9,96-Δεν εκτιμήθηκε).

Οι ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στη μελέτη CA184338 είχαν διάμεση OS 6,3 μήνες (95% CI: 3,2 - 12,0) και οι ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις είχαν διάμεση OS 17,7 μήνες (95% CI: 13,6 - 12,1).

Το μακροχρόνιο όφελος της θεραπείας με ipilimumab ως προς την επιβίωση (στη δόση των 3 mg/kg) καταδεικνύεται μέσω μίας συγκεντρωτικής ανάλυσης των δεδομένων για την OS από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντιμετωπισμένο στο παρελθόν προχωρημένο μελάνωμα και σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά θεραπεία για μελάνωμα (N = 965). Η καμπύλη Kaplan Meier για την OS παρουσίαζε επιπέδωση, η οποία ξεκινούσε περίπου στο έτος 3 (ποσοστό OS = 21% [95% CI: 17-24]) και εκτεινόταν έως και για 10 έτη σε ορισμένους ασθενείς (βλέπε Εικόνα 1).

**Εικόνα 1: Συνολική επιβίωση με ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg στη συγκεντρωτική ανάλυση**



| Αρ. ασθενών σε Κίνδυνο |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 3,0 mg/kg              | 965 | 429 | 127 | 73 | 41 | 29 | 28 | 12 | 8 | 4 | 0 |

#### Κλινικές μελέτες με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab

##### Μελάνωμα

##### Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab ή του nivolumab ως μονοθεραπεία έναντι του ipilimumab ως μονοθεραπεία (CA209067)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg ή nivolumab 3 mg/kg έναντι της μονοθεραπείας με ipilimumab 3 mg/kg για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA209067). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων που περιελάμβαναν το nivolumab αξιολογήθηκαν περιγραφικά. Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένο, μη χειρουργήσιμο μελάνωμα Σταδίου III ή Σταδίου IV. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία για μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα. Επιτρεπόταν προηγούμενη επικουρική ή νέο επικουρική θεραπεία εάν είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, μελάνωμα του οφθαλμού/του ραγοειδούς χιτώνα ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή την αραχνοειδή μήνιγγα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 945 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab (n = 314), μονοθεραπεία με nivolumab (n = 316) ή μονοθεραπεία με ipilimumab (n = 315). Οι ασθενείς στο σκέλος συνδυασμού έλαβαν nivolumab 1 mg/kg σε διάστημα 60 λεπτών και ipilimumab 3 mg/kg σε διάστημα 90 λεπτών χορηγούμενο ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις, και ακολούθως nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία κάθε 2 εβδομάδες. Στο σκέλος μονοθεραπείας με nivolumab, οι ασθενείς έλαβαν nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Στο σκέλος ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg και πανομοιότυπο με το nivolumab εικονικό φάρμακο ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και ακολούθως εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 ( $\geq 5\%$  έναντι  $< 5\%$  έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων), την κατάσταση ως προς το BRAF και το στάδιο M σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής

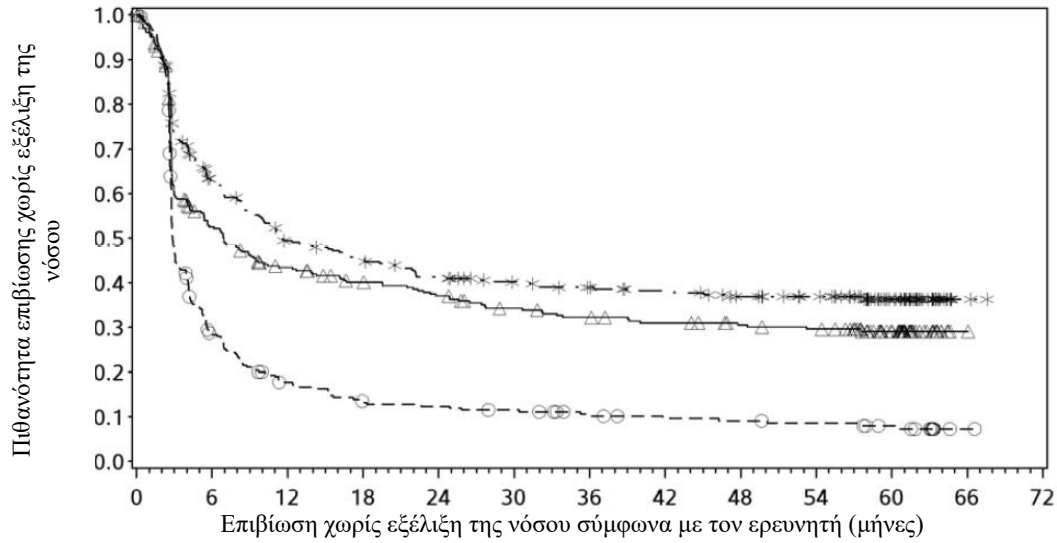
για τον Καρκίνο (AJCC). Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι αξιολογήσεις του όγκου διεξήχθησαν 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και εν συνεχεία κάθε 6 εβδομάδες για το πρώτο έτος και κάθε 12 εβδομάδες, μετέπειτα. Τα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και η OS. Αξιολογήθηκαν επίσης το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 18 έως 90 έτη), το 65% των ασθενών ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί. Η βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (73%) ή 1 (27%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IV κατά AJCC (93%). Το 58% είχαν νόσο M1c κατά την ένταξη στη μελέτη. Το 22% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική θεραπεία. Το 32% των ασθενών είχαν θετικό για τη μετάλλαξη BRAF μελάνωμα. Το 26,5% των ασθενών είχαν  $\geq 5\%$  έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Το 4% των ασθενών είχαν ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το 36% των ασθενών είχαν αρχικό επίπεδο LDH μεγαλύτερο από το ULN κατά την ένταξη στη μελέτη. Μεταξύ των ασθενών με ποσοτικοποιήσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο, η κατανομή των ασθενών ήταν ομοιόμορφη και στις τρεις ομάδες θεραπείας. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Στην κύρια ανάλυση (ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 9 μηνών) η διάμεση PFS ήταν 6,9 μήνες στην ομάδα του nivolumab σε σύγκριση με 2,9 μήνες στην ομάδα του ipilimumab (HR = 0,57, 99,5% CI: 0,43, 0,76,  $p < 0,0001$ ). Η διάμεση PFS ήταν 11,5 μήνες στην ομάδα του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab σε σύγκριση με 2,9 μήνες στην ομάδα του ipilimumab (HR = 0,42, 99,5% CI: 0,31, 0,57,  $p < 0,0001$ ).

Τα αποτελέσματα για την PFS από την περιγραφική ανάλυση (με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 60 μηνών) παρουσιάζονται στην Εικόνα 2 (όλος ο τυχαιοποιημένος πληθυσμός), στην Εικόνα 3 (οριακή τιμή 5% για το PD-L1 στον όγκο) και στην Εικόνα 4 (οριακή τιμή 1% για το PD-L1 στον όγκο).

**Εικόνα 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (CA209067)**



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab

314 174 136 124 110 101 95 90 82 76 45 2 0

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 68 65 40 1 0

Ipilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 17 15 11 1 0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 182/314), διάμεση τιμή και 95% CI: 11,50 (8,74, 19,32). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 49% (44, 55), Ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 36% (32, 42)
- Δ— Nivolumab (συμβάντα: 203/316), διάμεση τιμή και 95% CI: 6,93 (5,13, 10,18). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 42% (36, 47), Ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 29% (24, 35)
- Ipilimumab (συμβάντα: 261/315), διάμεση τιμή και 95% CI: 2,86 (2,79, 3,15). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 18% (14, 23), Ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 8% (5, 12)

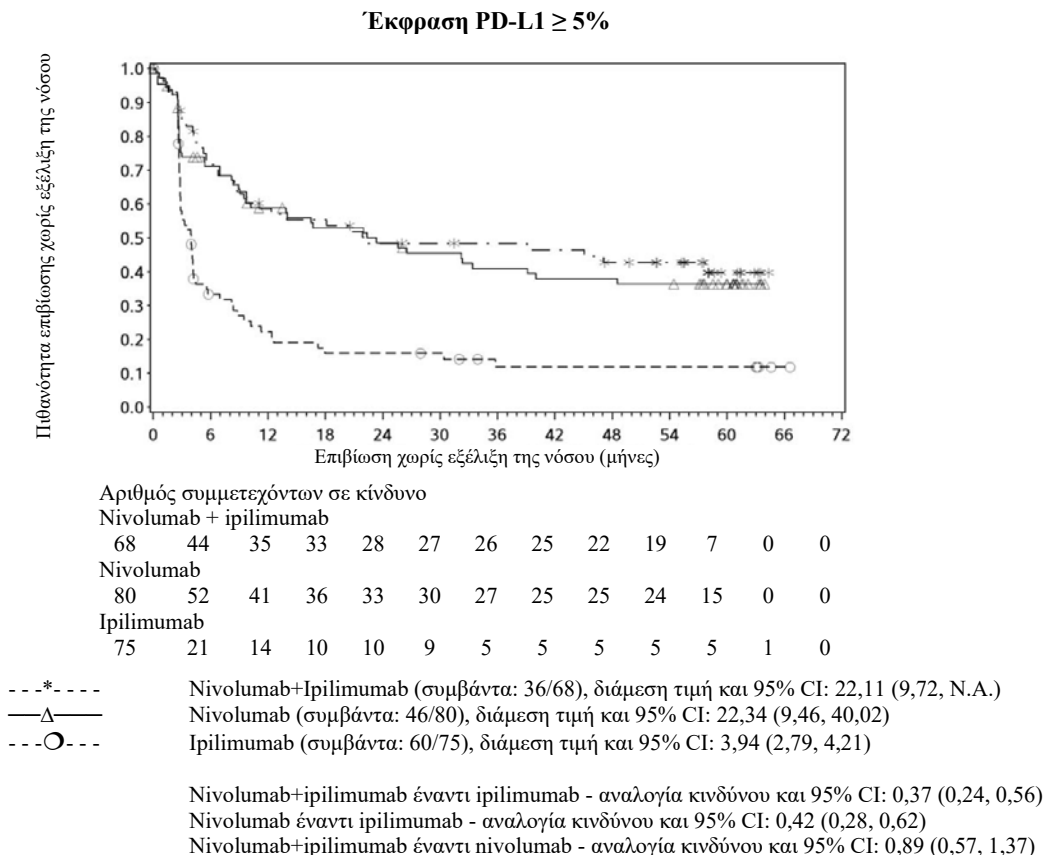
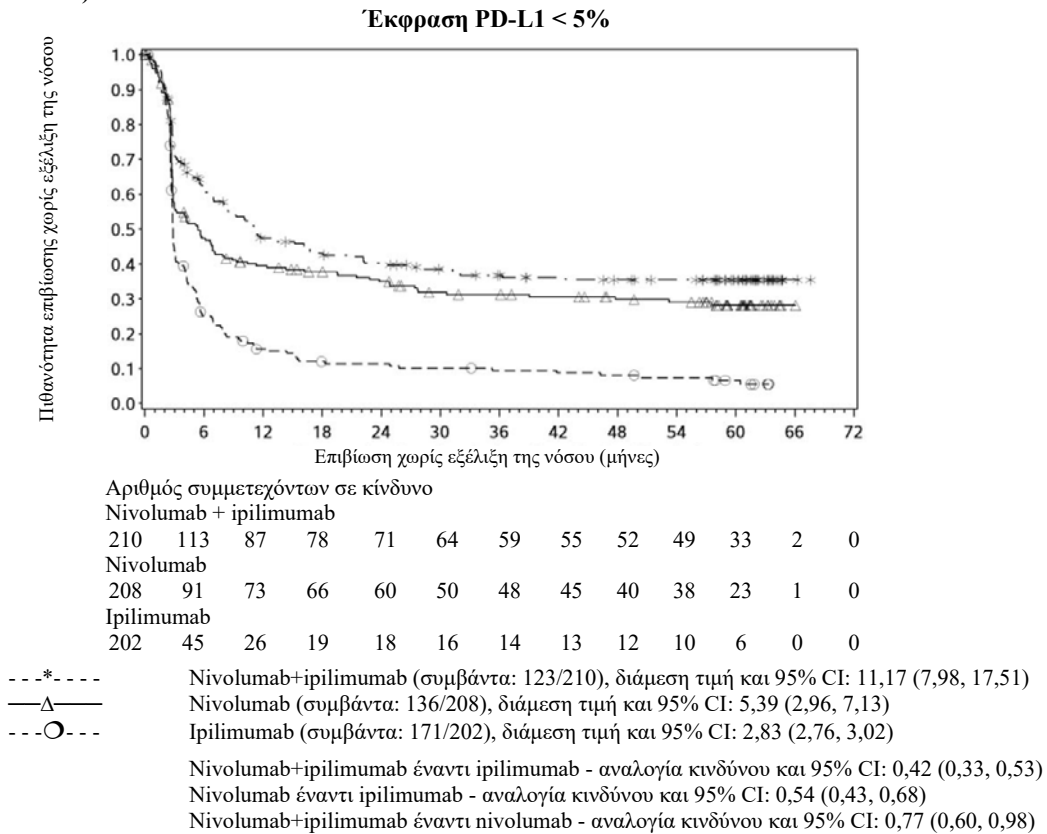
Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,53 (0,44, 0,64)

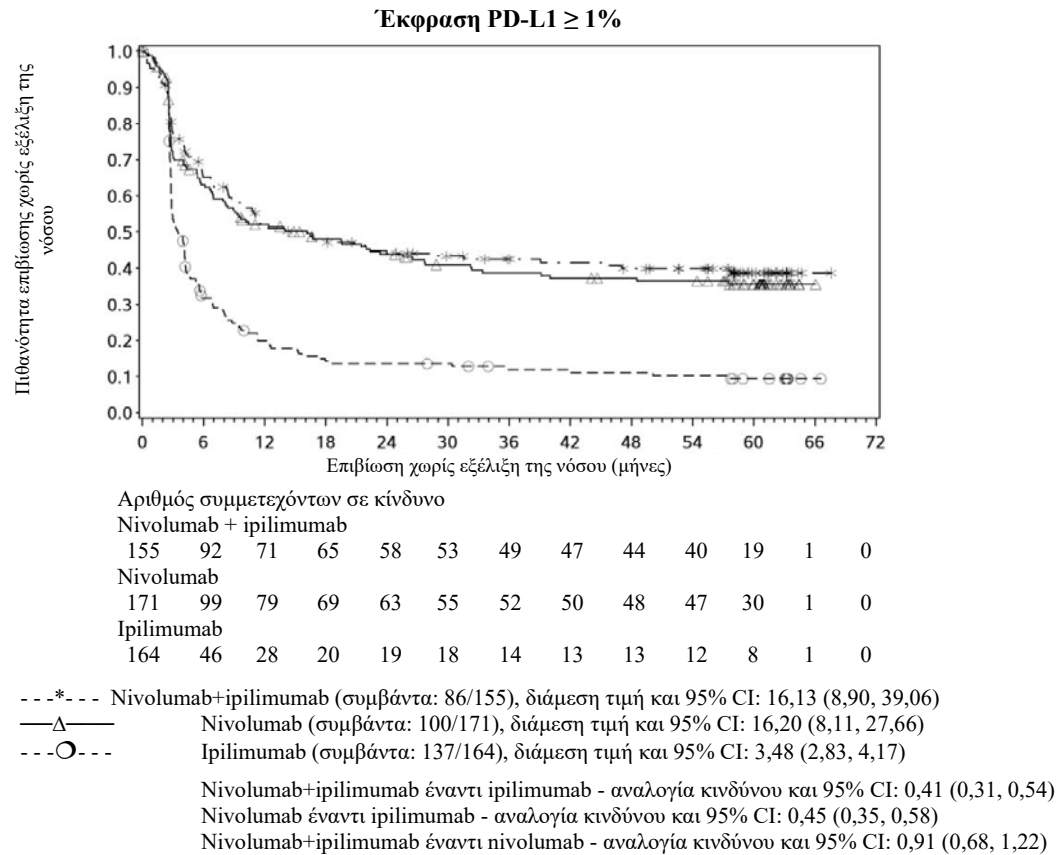
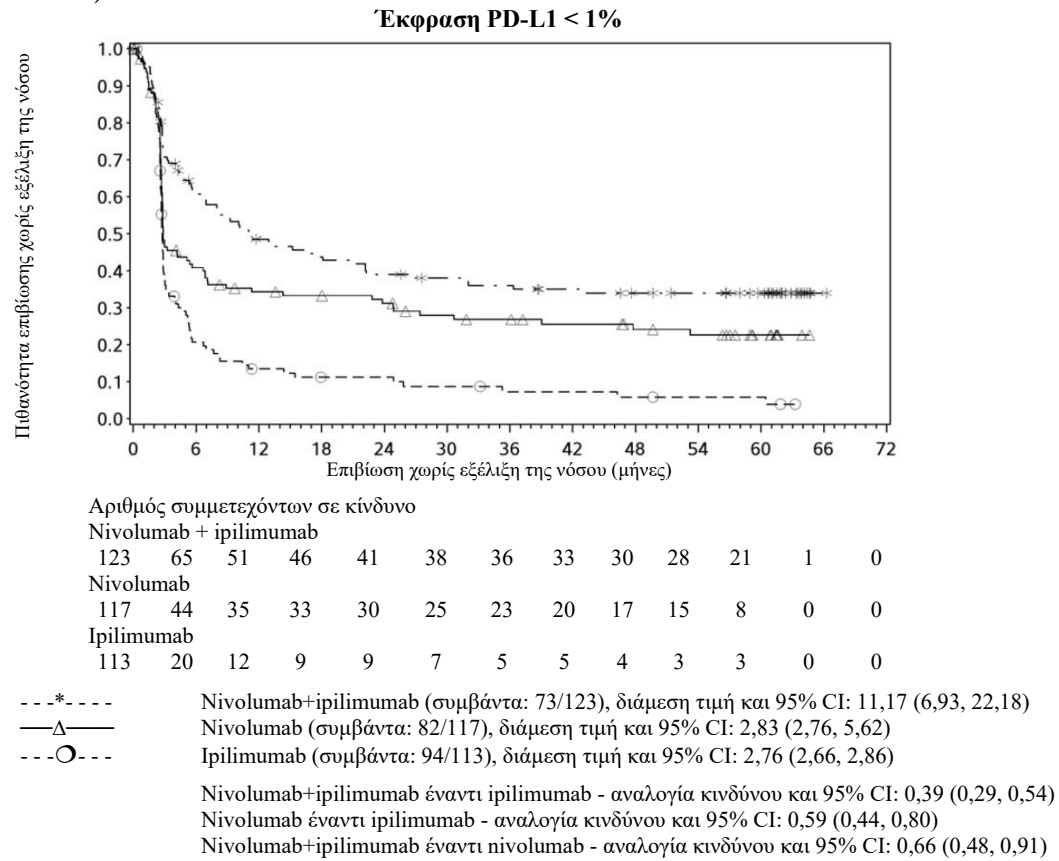
Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,79 (0,64, 0,96)



**Εικόνα 3: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 5% (CA209067)**



**Εικόνα 4: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 1% (CA209067)**

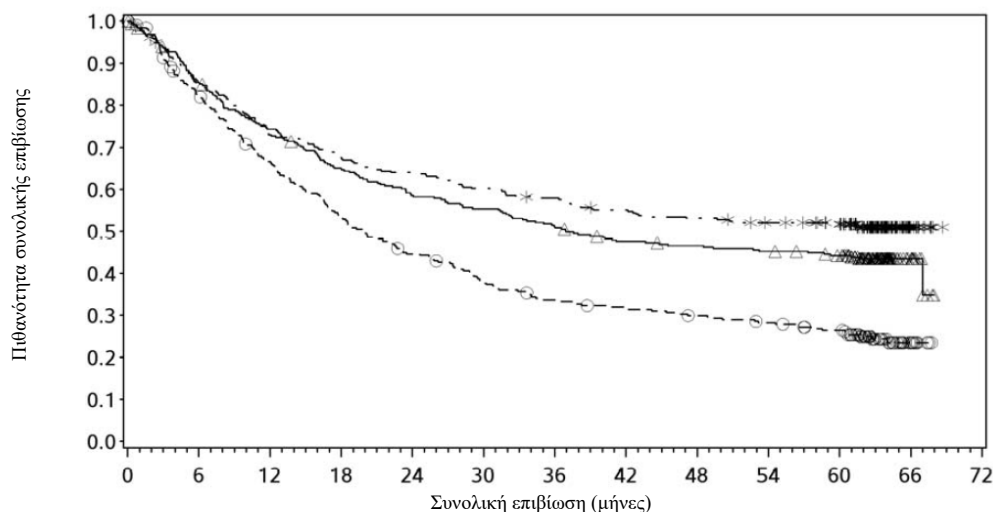


Η τελική (κύρια) ανάλυση της OS διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για 28 μήνες τουλάχιστον. Στους 28 μήνες, η διάμεση OS δεν επετεύχθη στην ομάδα του nivolumab, ενώ την ομάδα του ipilimumab ήταν 19,98 μήνες (HR = 0,63, 98% CI: 0,48, 0,81, τιμή p: < 0,0001). Η διάμεση OS δεν επετεύχθη στην ομάδα του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab σε σύγκριση με την ομάδα του ipilimumab (HR = 0,55, 98% CI: 0,42, 0,72, τιμή p: < 0,0001).

Τα αποτελέσματα για την OS σε μια πρόσθετη περιγραφική ανάλυση που έγινε με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 60 μηνών δείχνουν ότι οι εκβάσεις συμφωνούν με την αρχική κύρια ανάλυση. Τα αποτελέσματα για την OS από αυτή την ανάλυση παρακολουθήσεως παρουσιάζονται στην Εικόνα 5 (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς) και στις Εικόνες 6 και 7 (οριακή τιμή PD-L1 στον όγκο 5% και 1%).

Η ανάλυση της OS δεν είχε προσαρμοστεί ώστε να ληφθούν υπόψη οι επακόλουθες θεραπείες που ελήφθησαν. Επακόλουθη συστηματική θεραπεία ελήφθη από 34,7%, 48,1% και 65,7% των ασθενών στα σκέλη της θεραπείας συνδυασμού, της μονοθεραπείας με nivolumab και του ipilimumab, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης θεραπείας αντισωμάτων anti-PD1, anti-CTLA-4 ή άλλης ανοσοθεραπείας) ελήφθη από 17,5%, 33,2% και 47,3% των ασθενών στα σκέλη της θεραπείας συνδυασμού, της μονοθεραπείας με nivolumab και του ipilimumab, αντίστοιχα.

**Εικόνα 5** Συνολική επιβίωση (CA209067) - Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 60 μηνών



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 157 150 14 0

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 130 14 0

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 73 12 0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 152/314), διάμεση τιμή και 95% CI: N.A. (38,18, N.A.)  
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 73% (68, 78), στους 24 μήνες: 64% (59, 69), στους 36 μήνες: 58% (52, 63) και στους 60 μήνες: 52% (46, 57)
- Δ— Nivolumab (συμβάντα: 176/316), διάμεση τιμή και 95% CI: 36,93 μήνες (28,25, 58,71)  
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 74% (69, 79), στους 24 μήνες: 59% (53, 64), στους 36 μήνες: 52% (46, 57) και στους 60 μήνες: 44% (39, 50)
- Ipilimumab (συμβάντα: 230/315), διάμεση τιμή και 95% CI: 19,94 μήνες(16,85, 24,61)  
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 67% (61, 72), στους 24 μήνες: 45% (39, 50), στους 36 μήνες: 34% (29, 39) και στους 60 μήνες: 26% (22, 31)

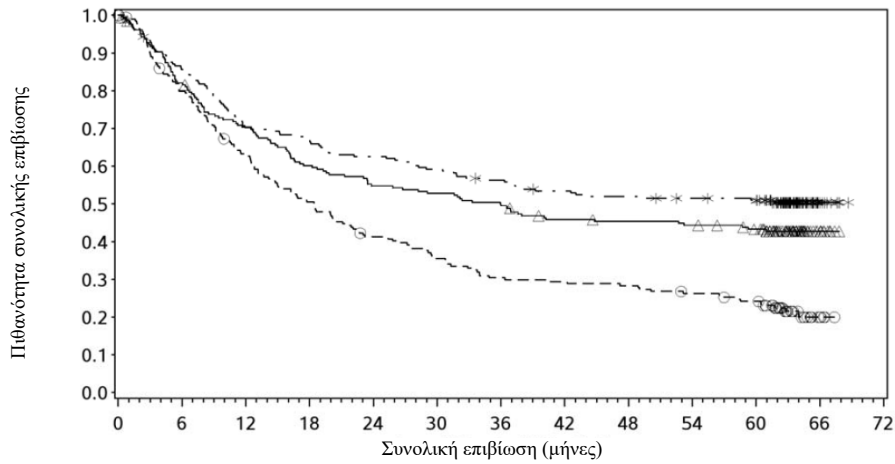
Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52, 0,76)

Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,42, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,67, 1,03)

**Εικόνα 6: Συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1: αποκοπή 5% (CA209067) - Ελάχιστη παρακολούθηση 60 μήνες**

**Έκφραση PD-L1 < 5%**

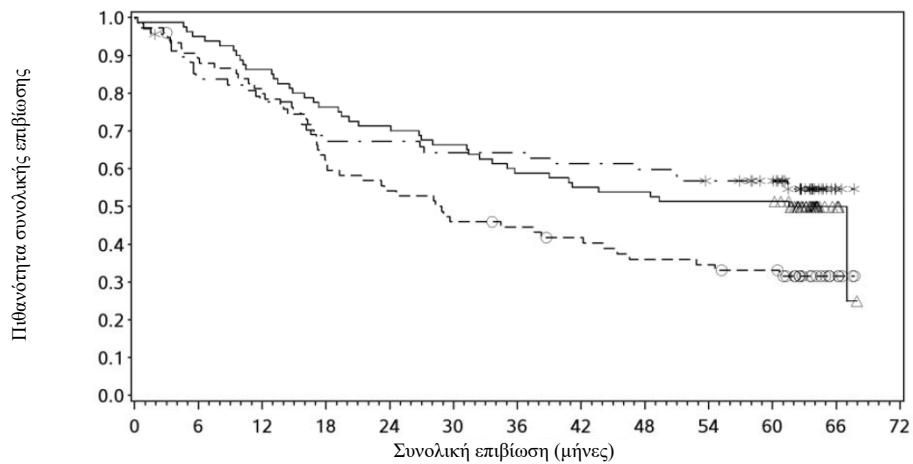


Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| Nivolumab + ipilimumab |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |   |
| 210                    | 178 | 146 | 139 | 130 | 123 | 116 | 109 | 106 | 103 | 101 | 9 | 0 |
| Nivolumab              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |   |
| 208                    | 169 | 144 | 123 | 112 | 108 | 102 | 92  | 90  | 88  | 82  | 9 | 0 |
| Ipilimumab             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |   |
| 202                    | 158 | 124 | 99  | 80  | 69  | 59  | 57  | 55  | 50  | 45  | 5 | 0 |

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 103/210), διάμεση τιμή και 95% CI: N.A. (32,72, N.A.)
  - Δ— Nivolumab (συμβάντα: 117/208), διάμεση τιμή και 95% CI: 35,94 μήνες (23,06, 59,24)
  - Ipilimumab (συμβάντα: 154/202), διάμεση τιμή και 95% CI: 18,40 μήνες(13,70, 22,51)
- Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,50 (0,39, 0,65)  
 Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49, 0,79)  
 Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,81 (0,62, 1,06)

**Έκφραση PD-L1 ≥ 5%**

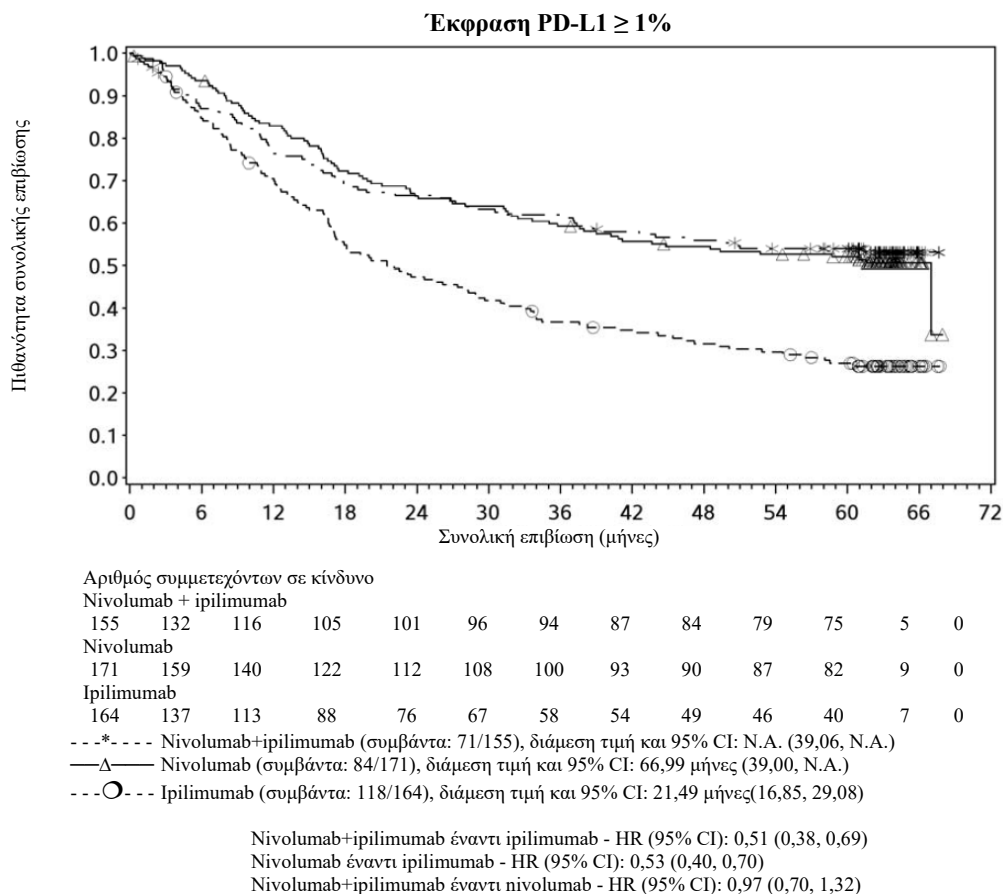
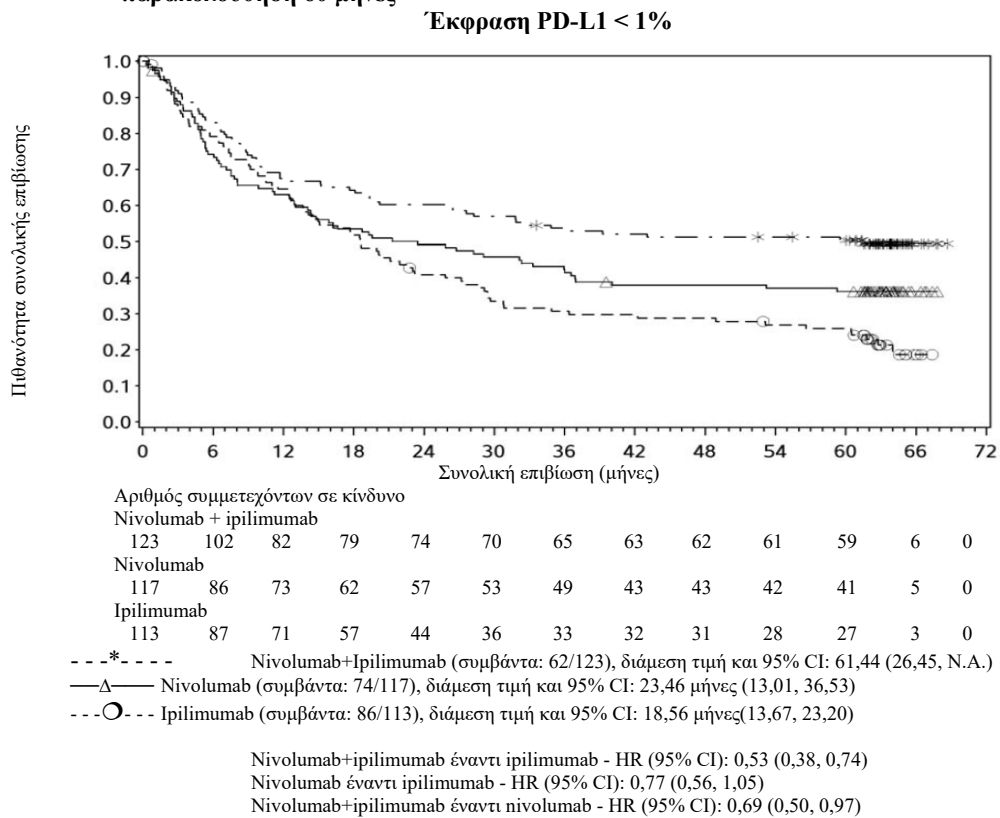


Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

|                        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumab + ipilimumab |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
| 68                     | 56 | 52 | 45 | 45 | 43 | 43 | 41 | 40 | 37 | 33 | 2 | 0 |
| Nivolumab              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
| 80                     | 76 | 69 | 61 | 57 | 53 | 47 | 44 | 43 | 41 | 41 | 5 | 0 |
| Ipilimumab             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
| 75                     | 66 | 60 | 46 | 40 | 34 | 32 | 29 | 25 | 24 | 22 | 5 | 0 |

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 30/68), διάμεση τιμή και 95% CI: N.A. (39,06, N.A.)
  - Δ— Nivolumab (συμβάντα: 41/80), διάμεση τιμή και 95% CI: 61,57 μήνες (33,64, N.A.)
  - Ipilimumab (συμβάντα: 50/75), διάμεση τιμή και 95% CI: 28,88 μήνες(18,10, 44,16)
- Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,58 (0,37, 0,91)  
 Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,42, 0,96)  
 Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,91 (0,657, 1,46)

**Εικόνα 7: Συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1: αποκοπή 1% (CA209067) - Ελάχιστη παρακολούθηση 60 μήνες**



Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης για την ανάλυση του ORR ήταν 60 μήνες. Οι ανταποκρίσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11: Αντικειμενική ανταπόκριση (CA209067)**

|  | <b>nivolumab +<br/>ipilimumab<br/>(n = 314)</b> | <b>nivolumab<br/>(n = 316)</b> | <b>ipilimumab<br/>(n = 315)</b> |
|--|---|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Αντικειμενική ανταπόκριση</b>                               | 183 (58%)                                       | 141 (45%)                      | 60 (19%)                        |
| (95% CI)   | (52,6, 63,8)                                    | (39,1, 50,3)                   | (14,9, 23,8)                    |
| Λόγος πιθανοτήτων (έναντι ipilimumab)                          | 6,35  | 3,5                            |                                 |
| (95% CI)   | (4,38, 9,22)                                    | (2,46, 5,10)                   |                                 |
| Πλήρης ανταπόκριση (CR)  | 69 (22%)  | 60 (19%)                       | 18 (6%)                         |
| Μερική ανταπόκριση (PR)  | 114 (36%)                                       | 81 (26%)                       | 42 (13%)                        |
| Σταθερή νόσος (SD)   | 38 (12%)  | 30 (10%)                       | 69 (22%)                        |
| <b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>                                   |   |                                |                                 |
| Διάμεση (εύρος), μήνες   | N.A.<br>(0-65,2)                                | N.A.<br>(0-63,3)               | 14,39<br>(0-61,9)               |
| Ποσοστό με διάρκεια ≥12 μήνες                                  | 67%   | 71%                            | 47%                             |
| Ποσοστό με διάρκεια ≥24 μήνες                                  | 57%   | 55%                            | 36%                             |
| <b>ORR (95% CI) σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο</b> |   |                                |                                 |
| <5%  | 56% (48,7, 62,5)<br>n = 210                     | 43% (36, 49,8)<br>n = 208      | 18% (12,8, 23,8)<br>n = 202     |
| ≥5%  | 72% (59,9, 82,3)<br>n = 68                      | 58% (45,9, 68,5)<br>n = 80     | 21% (12,7, 32,3)<br>n = 75      |
| <1%  | 54% (44,4, 62,7)<br>n = 123                     | 36% (27,2, 45,3)<br>n = 117    | 18% (11,2, 26,0)<br>n = 113     |
| ≥1%  | 65% (56,4, 72)<br>n = 155                       | 54% (46,6, 62)<br>n = 171      | 20% (13,7, 26,4)<br>n = 164     |

Και τα δύο σκέλη που περιείχαν το nivolumab επέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την PFS και την OS και μεγαλύτερο ORR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ipilimumab. Τα παρατηρούμενα αποτελέσματα για την PFS στους 18 μήνες παρακολούθησης και για το ORR και την OS στους 28 μήνες παρακολούθησης καταδείχθηκαν σταθερά σε όλες τις υποομάδες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων με βάση την αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, την κατάσταση ως προς το BRAF, το στάδιο M, την ηλικία, το ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το αρχικό επίπεδο της LDH. Αυτή η παρατήρηση διατηρήθηκε για τα αποτελέσματα της OS με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 60 μηνών.

Μεταξύ των 131 ασθενών που διέκοψαν το συνδυασμό λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας έπειτα από 28 μήνες παρακολούθησης, το ORR ήταν 71% (93/131) με 20% (26/131) των ασθενών να επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση, ενώ η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε.

Και τα δύο σκέλη με nivolumab επέδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης σε σύγκριση με το ipilimumab ανεξαρτήτως των επιπέδων έκφρασης του PD-L1. Τα ORR ήταν υψηλότερα για το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab σε όλα τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο (Πίνακας 11) έπειτα από 60 μήνες παρακολούθησης, με την καλύτερη συνολική ανταπόκριση της πλήρους ανταπόκρισης να συσχετίζεται με βελτιωμένο ποσοστό επιβίωσης.

Έπειτα από 60 μήνες παρακολούθησης, οι διάμεσες διάρκειες ανταπόκρισης για ασθενείς με επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ≥5% δεν επιτεύχθηκαν στο σκέλος του συνδυασμού (εύρος: 18,07-N.A.) και στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab (εύρος: 26,71-N.A.) και ήταν 31,28 μήνες στο σκέλος του ipilimumab (εύρος: 6,08-N.A.). Σε επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο <5%, οι διάμεσες διάρκειες ανταπόκρισης δεν επιτεύχθηκαν στο σκέλος του συνδυασμού (εύρος: 40,08-N.A.) και στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab (εύρος: 50,43-N.A.) και ήταν 12,75 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab (εύρος: 5,32-53,65).

Δεν μπορεί να καθιερωθεί σαφές όριο έκφρασης του PD-L1 κατά την εξέταση των σχετικών καταληκτικών σημείων ανταπόκρισης του όγκου και της PFS και της OS. Τα αποτελέσματα διερευνητικών πολυπαραμετρικών αναλύσεων υποδεικνύουν χαρακτηριστικά των ασθενών και του όγκου (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, στάδιο M, αρχική LDH, κατάσταση ως προς τη μετάλλαξη BRAF, κατάσταση ως προς τον PD-L1 και φύλο) τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην έκβαση ως προς την επιβίωση.

Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την κατάσταση ως προς το BRAF:

Έπειτα από 60 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab είχαν διάμεση PFS 16,76 μήνες (95% CI: 8,28, 32,0) και 11,17 μήνες (95% CI: 7,0, 18,14), ενώ εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab είχαν διάμεση PFS 5,6 μήνες (95% CI: 2,79, 9,46) και 8,18 μήνες (95% CI: 5,13, 19,55), αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη μονοθεραπείας με ipilimumab είχαν διάμεση PFS 3,38 μήνες (95% CI: 2,79, 5,19) και 2,83 μήνες (95% CI: 2,76, 3,06), αντίστοιχα.

Έπειτα από 60 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab είχαν ORR 67,0% (95% CI: 57,0, 75,9, n = 103) και 54,0% (95% CI: 47,1, 60,9, n = 211), ενώ εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab είχαν ORR 37,8% (95% CI: 28,2, 48,1; n = 98) και 47,7% (95% CI: 40,9, 54,6, n = 218), αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη μονοθεραπείας με ipilimumab είχαν ORR 23,0% (95% CI: 15,2, 32,5, n = 100) και 17,2% (95% CI: 2,4, 22,9, n = 215).

Μετά από 60 μήνες παρακολούθησης, στους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] η διάμεση OS δεν επετεύχθη στο σκέλος του συνδυασμού, ενώ στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab ήταν 45,5 μήνες. Η διάμεση OS για τους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF [V600] στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab ήταν 24,6 μήνες. Στους ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου, η διάμεση OS ήταν 39,06 μήνες στο σκέλος του συνδυασμού, 34,37 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab και 18,5 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab. Οι HR της OS για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έναντι της μονοθεραπείας με nivolumab ήταν 0,70 (95% CI: 0,46, 1,05) για ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη BRAF[V600] και 0,89 (95% CI: 0,69, 1,15) για ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 2 μελέτη του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και του ipilimumab (CA209069)

Η CA209069 ήταν μία τυχαιοποιημένη, Φάσης 2, διπλά τυφλή μελέτη που συνέκρινε το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab με τη μονοθεραπεία με ipilimumab σε 142 ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με τη μελέτη CA209067 και η κύρια ανάλυση διεξήχθη σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου (77% των ασθενών). Το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR ήταν 61% (95% CI: 48,9, 72,4) στο σκέλος του συνδυασμού (n = 72) έναντι 11% (95% CI: 3,0, 25,4) για το σκέλος του ipilimumab (n = 37). Τα εκτιμώμενα ποσοστά της OS στα έτη 2 και 3 ήταν 68% (95% CI: 56, 78) και 61% (95% CI: 49, 71), αντίστοιχα, για το συνδυασμό (n = 73) και 53% (95% CI: 36, 68) και 44% (95% CI: 28, 60), αντίστοιχα, για το ipilimumab (n = 37).

Καρκίνωμα νεφρών (RCC)

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και του ipilimumab (CA209214)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg για την αντιμετώπιση του προχωρημένου/μεταστατικού RCC αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209214). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν, προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα νεφρών με διανογκυτταρικό στοιχείο. Στον κύριο πληθυσμό αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου με τουλάχιστον 1 ή περισσότερους από τους 6 προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου των κριτηρίων της Διεθνούς Κοινοπραξίας της Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό RCC (IMDC) (λιγότερο από ένα έτος από την αρχική διάγνωση του καρκινώματος των νεφρών έως την τυχαιοποίηση, λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky <80%, τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από το κατώτατο φυσιολογικό όριο, διορθωμένο επίπεδο ασβεστίου μεγαλύτερο από 10 mg/dL, αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από το ανώτατο φυσιολογικό όριο και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μεγαλύτερος από το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του PD-L1 στον όγκο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky < 70% και οι ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο ή συνυπάρχουσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής. Η διαστρωμάτωση των ασθενών έγινε με βάση την προγνωστική βαθμολογία του IMDC και την περιοχή.

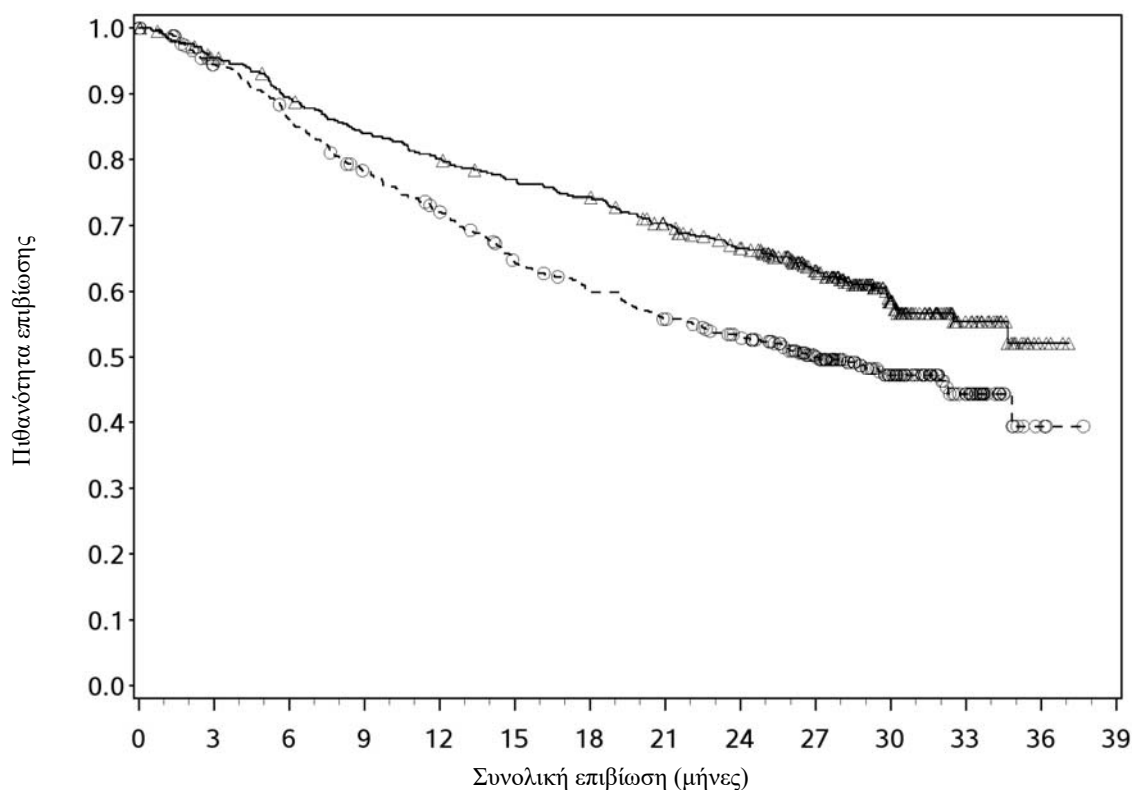
Στη μελέτη συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.096 ασθενείς, εκ των οποίων 847 είχαν ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου RCC και έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με ενδοφλεβίως χορηγούμενο nivolumab σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και εν συνεχεία μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή sunitinib (n = 422) 50 mg ημερησίως, από στόματος χορηγούμενο για 4 εβδομάδες ακολουθούμενο από 2 εβδομάδες χωρίς λήψη φαρμάκου, για κάθε κύκλο. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου διεξήχθησαν 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν κάθε 6 εβδομάδες για το πρώτο έτος και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με το ποιο συνέβη αργότερα. Συνέχιση της θεραπείας μετά την εμφάνιση αρχικής εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή βάσει των κριτηρίων RECIST, έκδοση 1.1, επιτράπη εάν, κατά την κρίση του ερευνητή, ο ασθενής παρουσίαζε κλινικό όφελος και ανοχή στο φάρμακο της μελέτης. Τα κύρια μέτρα έκβασης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν η OS, το ORR και η PFS, με βάση Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Επανεξέταση (BICR) σε ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Τα χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης ήταν γενικά καλά εξισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 21-85), το 38% ≥ ήταν 65 ετών και το 8% ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες (73%) και λευκοί (87%) και το 31% και 69% των ασθενών είχαν KPS κατά την έναρξη της μελέτης 70 έως 80% και 90 έως 100%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση έως την τυχαιοποίηση ήταν 0,4 έτη τόσο στην ομάδα του ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg όσο και στην ομάδα του sunitinib. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 7,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα-21,4<sup>+</sup> μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab και nivolumab και 7,8 μήνες (εύρος: 1 ημέρα-20,2<sup>+</sup> μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sunitinib. Στο 29% των ασθενών η θεραπεία με ipilimumab και nivolumab συνεχίστηκε και μετά την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου.

Στην Εικόνα 8 παρουσιάζονται οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (με ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών) σε ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου.



**Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS σε ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου (CA209214)**



| Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Nivolumab + Ipilimumab     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
| 425                        | 399 | 372 | 348 | 332 | 317 | 306 | 282 | 257 | 201 | 102 | 33 | 4 | 0 |
| Sunitinib                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
| 422                        | 387 | 352 | 316 | 288 | 253 | 233 | 216 | 196 | 147 | 87  | 36 | 3 | 0 |

—△— Nivolumab + ipilimumab (συμβάντα: 166/425), διάμεση τιμή και 95,0% CI: M/Δ (32,49, M/Δ)  
 --○-- Sunitinib (συμβάντα: 209/422), διάμεση τιμή και 95,0% CI: 26,97 (22,08, 34,83)

Σε ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου, όφελος ως προς την OS παρατηρήθηκε στο σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab έναντι του sunitinib, ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Η διάμεση OS για έκφραση του PD-L1 στον όγκο  $\geq 1\%$  δεν επετεύχθη στο σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab, ενώ ήταν 19,61 μήνες στο σκέλος του sunitinib (HR = 0,52, 95% CI: 0,34, 0,78). Για έκφραση του PD-L1 στον όγκο  $< 1\%$  η διάμεση OS ήταν 34,7 μήνες για το σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και 32,2 μήνες για το σκέλος του sunitinib (HR = 0,70, 95% CI: 0,54, 0,92).

Στη μελέτη CA209214 τυχαιοποιήθηκαν επίσης 249 ασθενείς χαμηλού κινδύνου, σύμφωνα με τα κριτήρια IMDC, σε λήψη θεραπείας με nivolumab και ipilimumab (n = 125) ή sunitinib (n = 124). Αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν ως μέρος του κύριου πληθυσμού αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας. Η αναλογία κινδύνου της OS στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε σύγκριση με το sunitinib ήταν 1,13 (95% CI: 0,64, 1,99, p = 0,6710).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab ως θεραπείας πρώτης γραμμής σε ασθενείς με RCC με μη διαγυκοκυτταρικό ιστολογικό τύπου μόνο.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 12: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου (CA209214)**

|  | <b>nivolumab + ipilimumab<br/>(n = 425)</b> | <b>sunitinib<br/>(n = 422)</b>               |
|--|---|--|
| <b>Συνολική επιβίωση</b>                                       |   |  |
| Συμβάντα   | 140 (33%)                                   | 188 (45%)                                    |
| Αναλογία κινδύνου <sup>α</sup>                                 |   | 0,63   |
| 99,8% CI   |   | (0,44, 0,89)                                 |
| τιμή p <sup>β,γ</sup>  |   | < 0,0001                                     |
| Διάμεση τιμή (95% CI)  | M/E (28,2, M/E)                             | 25,9 (22,1, M/E)                             |
| Ποσοστό (95% CI)   |   |  |
| Στους 6 μήνες  | 89,5 (86,1, 92,1)                           | 86,2 (82,4, 89,1)                            |
| Στους 12 μήνες   | 80,1 (75,9, 83,6)                           | 72,1 (67,4, 76,2)                            |
| <b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου</b>                        |   |  |
| Συμβάντα   | 228 (53,6%)                                 | 228 (54,0%)                                  |
| Αναλογία κινδύνου <sup>α</sup>                                 |   | 0,82   |
| 99,1% CI   |   | (0,64, 1,05)                                 |
| τιμή p <sup>β,η</sup>  |   | 0,0331                                       |
| Διάμεση τιμή (95% CI)  | 11,6 (8,71, 15,51)                          | 8,4 (7,03, 10,81)                            |
| <b>Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (BICR) (95% CI)</b> | 177 (41,6%)                                 | 112 (26,5%)                                  |
| Διαφορά στο ORR (95% CI) <sup>δ</sup>                          | (36,9, 46,5)                                | (22,4, 31,0)                                 |
| τιμή p <sup>ε,στ</sup>   |   | 16,0 (9,8, 22,2)<br>< 0,0001                 |
| Πλήρης ανταπόκριση (CR)  | 40 (9,4%)                                   | 5 (1,2%)                                     |
| Μερική ανταπόκριση (PR)  | 137 (32,2%)                                 | 107 (25,4%)                                  |
| Σταθερή νόσος (SD)   | 133 (31,3%)                                 | 188 (44,5%)                                  |
| <b>Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης<sup>ζ</sup></b>             |   |  |
| Μήνες (εύρος)  | M/E (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )  | 18,17 (1,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> ) |
| <b>Διάρκεια χρόνος έως την ανταπόκριση</b>                     |   |  |
| Μήνες (εύρος)  | 2,8 (0,9-11,3)                              | 3,0 (0,6-15,0)                               |

<sup>α</sup> Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

<sup>β</sup> Βάσει διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank.

<sup>γ</sup> η τιμή p συγκρίνεται με το επίπεδο α 0,002 προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα.

<sup>δ</sup> Διαφορά προσαρμοσμένη ως προς τα στρώματα

<sup>ε</sup> Βάσει διαστρωματωμένου ελέγχου DerSimonian-Laird.

<sup>στ</sup> η τιμή p συγκρίνεται με το επίπεδο α 0,001 προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα.

<sup>ζ</sup> Ο υπολογισμός έγινε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

<sup>η</sup> Η τιμή p συγκρίνεται με το επίπεδο α 0,009 προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα.

«<sup>+</sup>» υποδηλώνει περικομμένη παρατήρηση.

M/E = μη-εκτιμήσιμη

Μία επικαιροποιημένη ανάλυση της OS διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών (βλ. εικόνα 8). Τη στιγμή αυτής της ανάλυσης, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,66, (99,8% CI 0,48-0,91) με 166/425 συμβάντα στο σκέλος του συνδυασμού και 209/422 συμβάντα στο σκέλος του sunitinib. Στους 18 μήνες, το ποσοστό της OS ήταν 74,3 (95% CI 69,8-78,2) για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και 59,9 (95% CI 54,9-64,5) για το sunitinib. Στους 24 μήνες, το ποσοστό της OS ήταν 66,5 (95% CI 61,8-70,9) για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και 52,9 (95% CI 47,9-57,7) για το sunitinib.

Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών αντιπροσώπευαν το 8% του συνόλου των ασθενών ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου στη μελέτη CA209214 και ο συνδυασμός του ipilimumab με nivolumab επέδειξε αριθμητικά χαμηλότερη επίδραση στην OS (HR 0,97, 95% CI: 0,48, 1,95) σε αυτή την υποομάδα έναντι του συνολικού πληθυσμού. Λόγω του μικρού μεγέθους αυτής της υποομάδας, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων από αυτά τα δεδομένα.

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας έναντι 4 κύκλων πλατινούχου χημειοθεραπείας (CA2099LA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA2099LA). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ιστολογικά επιβεβαιωμένο εκ μη πλακωδών ή εκ πλακωδών κυττάρων, Σταδίου IV ή υποτροπιάζοντα NSCLC (σύμφωνα με την 7<sup>η</sup> έκδοση της ταξινόμησης της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης του Καρκίνου του Πνεύμονα), λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0 ή 1, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντικαρκινική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων EGFR και ALK). Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς τον PD-L1 στον όγκο.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR ή μεταθέσεις ALK, ενεργές (μη αντιμετωπισθείσες) εγκεφαλικές μεταστάσεις, καρκινοματώδη μηνιγγίτιδα, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν κατάλληλοι για ένταξη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη και δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειούμενη δόση ισοδύναμων πρεδνιζόνης < 10 mg ημερησίως. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον ιστολογικό τύπο (εκ πλακωδών έναντι εκ μη πλακωδών κυττάρων), το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ( $\geq 1\%$  έναντι < 1%) και το φύλο (άνδρες έναντι γυναικών).

Συνολικά 719 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία (n = 361) ή πλατινούχο χημειοθεραπεία (n = 358). Οι ασθενείς στο σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία έλαβαν ipilimumab 1 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες και πλατινούχο χημειοθεραπεία χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για 2 κύκλους. Οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν πλατινούχο χημειοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς με ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων μπορούσαν να λάβουν προαιρετικά θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη.

Η πλατινούχος χημειοθεραπεία αποτελείτο από καρβοπλατίνη (AUC 5 ή 6) και πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> ή σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> για NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων ή καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη 200 mg/m<sup>2</sup> για NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων.

- Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για έως 24 μήνες. Η θεραπεία μπορούσε να συνεχιστεί πέραν της εμφάνισης εξέλιξης της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και ο ερευνητής έκρινε ότι αποκομίζει κλινικό όφελος. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος που αποδόθηκε στο ipilimumab επιτράπη να συνεχίσουν μονοθεραπεία με nivolumab. Οι αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης για τους πρώτους 12 μήνες και, εν συνεχεία, κάθε 12 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης.
- Τα χαρακτηριστικά αναφοράς της μελέτης CA2099LA ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 26-86), με 51% ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 10% ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (89%) και άνδρες (70%). Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (31%) ή 1 (68%), το 57% των ασθενών είχαν PD-L1  $\geq 1\%$  και το 37% είχαν PD-L1 < 1%, το 31% είχαν ιστολογικό τύπο εκ πλακωδών κυττάρων και το 69% είχαν ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων, το 17% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις και το 86% ήταν πρώην/νυν καπνιστές. Κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγουμένως ανοσοθεραπεία.
- Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη CA2099LA ήταν η OS. Επιπλέον καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS, το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης σύμφωνα με την αξιολόγηση BICR.

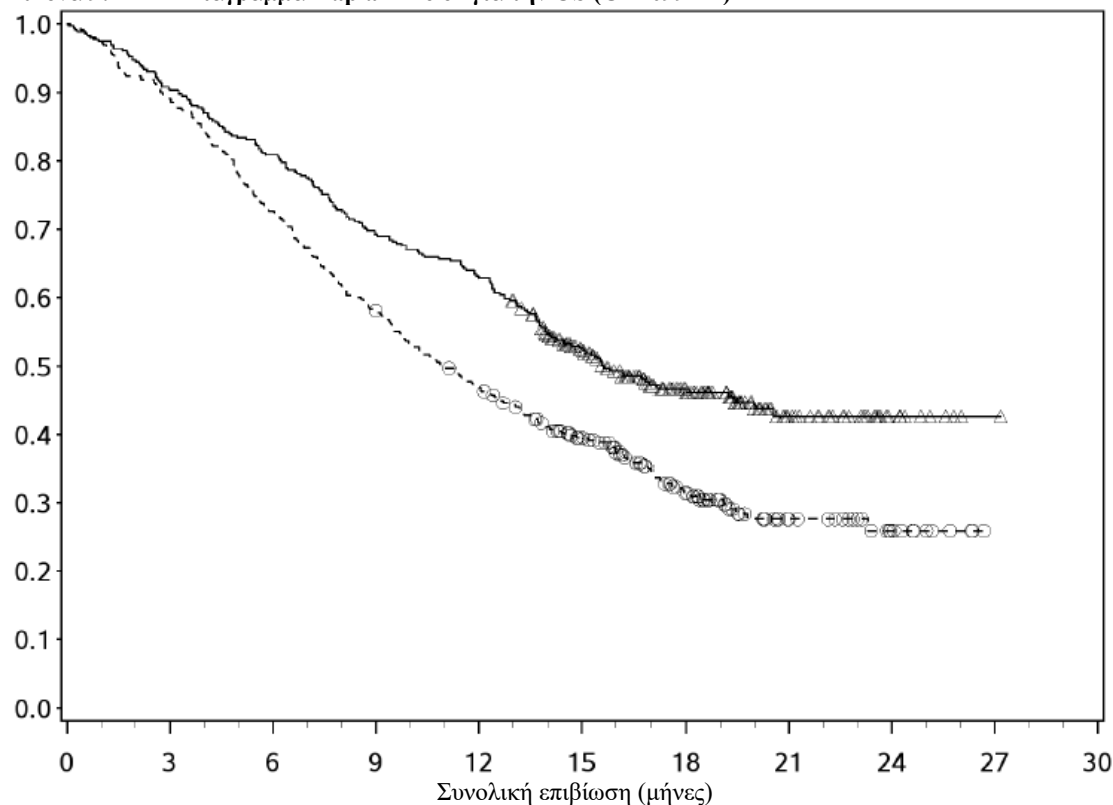
Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην OS, την PFS και το ORR για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με την πλατινούχο χημειοθεραπεία μεμονωμένα στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 351 συμβάντα (87% του προγραμματισμένου αριθμού συμβάντων για την τελική ανάλυση). Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης για την OS ήταν 8,1 μήνες.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στην Εικόνα 9 (επικαιροποιημένη ανάλυση της OS με ελάχιστη παρακολούθηση 12,7 μηνών) και στον Πίνακα 13 (κύρια ανάλυση με ελάχιστη παρακολούθηση 8,1 μηνών).

Μία επικαιροποιημένη ανάλυση της αποτελεσματικότητας διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 12,7 μηνών (βλ. Εικόνα 9). Τη στιγμή αυτής της ανάλυσης, η αναλογία κινδύνου για την OS ήταν 0,66 (95% CI: 0,55, 0,80) και η αναλογία κινδύνου για την PFS ήταν 0,68 (95% CI: 0,57, 0,82).

Πιθανότητα επιβίωσης

**Εικόνα 9: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την OS (CA2099LA)**



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Χημειοθεραπεία

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 190/361), διάμεση τιμή και 95% CI: 15,64 (13,93, 19,98)

-○- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 242/358), διάμεση τιμή και 95% CI: 10,91 (9,46, 12,55)

**Πίνακας 13: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA2099LA)**

|   | ipilimumab + nivolumab +<br>χημειοθεραπεία<br>(n = 361) | χημειοθεραπεία<br>(n = 358) |
|---|---|-----------------------------|
| <b>Συνολική Επιβίωση</b>                      |   |                             |
| Συμβάντα                                      | 156 (43,2%)   | 195 (54,5%)                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>(96,71% CI) <sup>a</sup> |   | 0,69<br>(0,55, 0,87)        |

**Πίνακας 13: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA2099LA)**

|  | <b>ipilimumab + nivolumab +<br/>χημειοθεραπεία<br/>(n = 361)</b> | <b>χημειοθεραπεία<br/>(n = 358)</b> |
|--|--|-------------------------------------|
| Τιμή p διαστρωματωμένου<br>ελέγχου log-rank <sup>β</sup>     |  | 0,0006                              |
| Διάμεση τιμή (μήνες)<br>(95% CI)                             | 14,1<br>(13,24, 16,16)   | 10,7<br>(9,46, 12,45)               |
| Ποσοστό (95% CI) στους<br>6 μήνες                            | 80,9 (76,4, 84,6)  | 72,3 (67,4, 76,7)                   |
| <b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου</b>                      |  |                                     |
| Συμβάντα   | 232 (64,3%)  | 249 (69,6%)                         |
| Αναλογία κινδύνου<br>(97,48% CI) <sup>α</sup>                |  | 0,70<br>(0,57, 0,86)                |
| Τιμή p διαστρωματωμένου<br>ελέγχου log-rank <sup>γ</sup>     |  | 0,0001                              |
| Διάμεση τιμή (μήνες) <sup>δ</sup><br>(95% CI)                | 6,83<br>(5,55, 7,66)   | 4,96<br>(4,27, 5,55)                |
| Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες                               | 51,7 (46,2, 56,8)  | 35,9 (30,5, 41,3)                   |
| <b>Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης<sup>ε</sup></b><br>(95% CI) | 136 (37,7%)<br>(32,7, 42,9)                                      | 90 (25,1%)<br>(20,7, 30,0)          |
| Τιμή p διαστρωματωμένου ελέγχου<br>CMH <sup>στ</sup>         |  | 0,0003                              |
| Πλήρης ανταπόκριση (CR)                                      | 7 (1,9%)   | 3 (0,8%)                            |
| Μερική ανταπόκριση (PR)                                      | 129 (35,7%)  | 87 (24,3%)                          |
| <b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>                                 |  |                                     |
| Διάμεση τιμή (μήνες)<br>(95% CI) <sup>δ</sup>                | 10,02<br>(8,21, 13,01)   | 5,09<br>(4,34, 7,00)                |
| % με διάρκεια ≥ 6 μήνες <sup>ζ</sup>                         | 74   | 41                                  |

<sup>α</sup> Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

<sup>β</sup> Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,0329 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

<sup>γ</sup> Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,0252 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

<sup>δ</sup> Εκτίμηση Kaplan-Meier.

<sup>ε</sup> Ποσοστό με πλήρη ή μερική ανταπόκριση. CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.

<sup>στ</sup> Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,025 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

<sup>ζ</sup> Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Επακόλουθη συστηματική θεραπεία έλαβαν το 28,8% και 41,1% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένων anti-PD-1, anti-PD-L1 και anti-CTLA4) έλαβαν το 3,9% και 27,9% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα.

Στην περιγραφική ανάλυση υποομάδων της μελέτης CA2099LA σε σχέση με τη χημειοθεραπεία, όφελος ως προς την OS καταδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία και είχαν ιστολογικό τύπο εκ πλακωδών κυττάρων (HR [95% CI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) και σε ασθενείς με ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων (HR [95% CI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Στον Πίνακα 14 συνοψίζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την OS, την PFS και το ORR βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο στις προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων.

**Πίνακας 14: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CA2099LA)**

|  | <b>ipilimumab<br/>+<br/>nivolumab<br/>+</b> | <b>χημειοθερ<br/>απεία</b> | <b>ipilimumab<br/>+<br/>nivolumab<br/>+</b> | <b>χημειοθερ<br/>απεία</b> | <b>ipilimumab<br/>+<br/>nivolumab<br/>+</b> | <b>χημειοθε<br/>ραπεία</b> | <b>ipilimumab<br/>+<br/>nivolumab<br/>+</b> | <b>χημειοθερ<br/>απεία</b> |
|--|---|----------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|
|  |   |                            |   |                            |   |                            |   |                            |

|   | χημειοθεραπεία<br>α     |      | χημειοθεραπεία<br>α     |      | χημειοθεραπεία<br>α             |      | χημειοθεραπεία<br>α      |      |
|---|-------------------------|------|-------------------------|------|---------------------------------|------|--------------------------|------|
|   | PD-L1 < 1%<br>(n = 264) |      | PD-L1 ≥ 1%<br>(n = 406) |      | PD-L1 ≥ 1% έως 49%<br>(n = 233) |      | PD-L1 ≥ 50%<br>(n = 173) |      |
| Αναλογία κινδύνου για την OS (95% CI) <sup>α</sup>  | 0,65<br>(0,46, 0,92)    |      | 0,67<br>(0,51, 0,89)    |      | 0,69<br>(0,48, 0,98)            |      | 0,64<br>(0,41, 1,02)     |      |
| Αναλογία κινδύνου για την PFS (95% CI) <sup>α</sup> | 0,77<br>(0,57, 1,03)    |      | 0,67<br>(0,53, 0,85)    |      | 0,71<br>(0,52, 0,97)            |      | 0,59<br>(0,40, 0,86)     |      |
| ORR %   | 31,1                    | 20,9 | 41,9                    | 27,6 | 37,8                            | 24,5 | 48,7                     | 30,9 |

<sup>α</sup> Αναλογία κινδύνου βάσει μη διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

Συνολικά, 70 ασθενείς με NSCLC ηλικίας ≥ 75 εντάχθηκαν στη μελέτη CA2099LA (37 ασθενείς στο σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία και 33 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας). Εντός αυτής της υποομάδας παρατηρήθηκε HR 1,36 (95% CI: 0,74, 2,52) στην OS και HR 1,12 (95% CI: 0,64, 1,96) στην PFS για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας. Το ORR ήταν 27,0% στο σκέλος του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία και 15,2% στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Το 43% των ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών διέκοψαν τη θεραπεία με ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία είναι περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Σε μία ανάλυση υποομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος ως προς την επιβίωση για το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η CA184070 ήταν μία πολυκεντρική, Φάσης 1, ανοικτή μελέτη κλιμάκωσης της δόσης του ipilimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 1 έτους έως ≤ 21 ετών με μετρήσιμους/αξιολογήσιμους, μη ιάσιμους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς κακοήθεις όγκους χωρίς θεραπευτική επιλογή με τη συνήθη θεραπεία. Στη μελέτη εντάχθηκαν 13 ασθενείς ηλικίας < 12 ετών και 20 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών. Το ipilimumab χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες, εφόσον δεν υπήρχε δοσοπεριοριστική τοξικότητα (DLT) και εξέλιξη της νόσου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική (PK). Από τους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένο μελάνωμα, το ipilimumab στη δόση των 5 mg/kg χορηγήθηκε σε τρεις ασθενείς και το ipilimumab στη δόση των 10 mg/kg χορηγήθηκε σε δύο ασθενείς. Σταθερή νόσος επιτεύχθηκε σε δύο ασθενείς με δόση ipilimumab 5 mg/kg, με διάρκεια > 22 μήνες στον έναν ασθενή.

Η CA184178 ήταν μία μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή, Φάσης 2 μελέτη σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με μη χειρουργήσιμο Σταδίου III ή Σταδίου IV κακόηθες μελάνωμα που έχουν λάβει ή δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το ipilimumab χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, που ήταν το ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης (BORR), η σταθερή νόσος (SD), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), βασίστηκαν στα κριτήρια mWHO και προσδιορίστηκαν με αξιολόγηση από τον ερευνητή. Επίσης, αξιολογήθηκε η συνολική επιβίωση (OS). Η αξιολόγηση του όγκου πραγματοποιήθηκε την Εβδομάδα 12. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 1 έτος. Το ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg χορηγήθηκε σε τέσσερις ασθενείς και το ipilimumab στη δόση των 10 mg/kg χορηγήθηκε σε οκτώ ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άρρενες (58%) και λευκοί (92%). Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη. Σταθερή νόσος επιτεύχθηκε για 260 ημέρες σε έναν ασθενή που έλαβε ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg και για περίπου 14 μήνες σε έναν ασθενή που έλαβε ipilimumab στη δόση των 10 mg/kg. Δύο ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 10 mg/kg εμφάνισαν μερική ανταπόκριση, η οποία στον έναν ασθενή διατηρήθηκε για διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους. Πρόσθετα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

| <b>Πίνακας 15: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα στην CA184178</b> |                                    |                                     |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|
|  | <b>Ipilimumab 3 mg/kg<br/>N= 4</b> | <b>Ipilimumab 10 mg/kg<br/>N= 8</b> |
| OS στο 1 έτος (%) (95% CI)   | 75% (12,8, 96,1)                   | 62,5% (22,9, 86,1)                  |
| BORR (%) (95% CI)  | 0% (0, 60,2)                       | 25% (3,2, 65,1)                     |
| SD (n/N) <sup>a</sup>  | 1/4                                | 1/8                                 |
| DCR (%) (95% CI)   | 25% (0,6, 80,6)                    | 37,5% (8,5, 75,5)                   |
| Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)   | 2,6 (2,3, 8,5)                     | 2,9 (0,7, ΜΕ <sup>a</sup> )         |
| Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)  | 18,2 (8,9, 18,2)                   | Δεν επιτεύχθηκε (5,2, ΜΕ)           |

<sup>a</sup> ΜΕ= μη εκτιμήσιμη

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του ipilimumab μελετήθηκε σε 785 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν δόσεις επαγωγής που κυμάνθηκαν από 0,3 έως 10 mg/kg και χορηγούνταν μια φορά ανά 3 εβδομάδες για 4 δόσεις. Διαπιστώθηκε ότι η C<sub>max</sub>, η C<sub>min</sub> και η AUC του ipilimumab ήταν ανάλογες της δόσης μέσα στο δοσολογικό εύρος που εξετάστηκε. Με επανειλημμένη χορήγηση της δόσης του ipilimumab που χορηγούνταν ανά 3 εβδομάδες, διαπιστώθηκε ότι η CL δεν μεταβάλλεται με το χρόνο και παρατηρήθηκε ελάχιστη συστηματική συσσώρευση, όπως φαίνεται σύμφωνα με δείκτη συσσώρευσης 1,5 φορά ή λιγότερο. Σταθερή κατάσταση με το ipilimumab επιτεύχθηκε με την τρίτη δόση. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, ελήφθησαν οι εξής μέσοι (ποσοστιαίος συντελεστής απόκλισης) παράμετροι του ipilimumab: τελικός χρόνος ημιζωής ίσος με 15,4 ημέρες (34,4%), συστηματική CL ίση με 16,8 ml/h (38,1%) και όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ίσος με 7,47 l (10,1%). Η μέση (ποσοστιαίος συντελεστής απόκλισης) τιμή C<sub>min</sub> του ipilimumab επιτεύχθηκε σε σταθερή κατάσταση με σχήμα επαγωγής 3 mg/kg και ήταν 19,4 μg/ml (74,6%).

Η CL του ipilimumab αυξανόταν με την αύξηση του σωματικού βάρους και την αύξηση της LDH στην έναρξη. Ωστόσο, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για αυξημένη LDH ή αυξημένο σωματικό βάρος μετά από χορήγηση με βάση τα mg/kg. Η CL δεν επηρεάστηκε από την ηλικία (εύρος 23-88 ετών), το φύλο, την παράλληλη χρήση βουδεσονίδης ή ντακαρμπαζίνης, την κατάσταση λειτουργικότητας (PS), την κατάσταση HLA-A2\*0201, την ήπια ηπατική δυσλειτουργία, τη νεφρική δυσλειτουργία, την ανοσογονικότητα και την προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία. Η επίδραση της φυλής δεν εξετάστηκε, καθώς υπήρχαν ανεπαρκή δεδομένα σε μη Καυκάσιες εθνοτικές ομάδες. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του ipilimumab στον παιδιατρικό πληθυσμό ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Με βάση την ανάλυση της έκθεσης ανταπόκρισης σε 497 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, η OS ήταν ανεξάρτητη από προηγούμενη χρήση συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας και αυξήθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις C<sub>min</sub> του ipilimumab στο πλάσμα.

*Yervoy σε συνδυασμό με nivolumab:* Κατά τη χορήγηση ipilimumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 3 mg/kg, η CL του ipilimumab μειώθηκε κατά 1,5% και η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 1%, ωστόσο, οι μεταβολές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Κατά τη χορήγηση ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με nivolumab 1 mg/kg, η CL του ipilimumab αυξήθηκε κατά 9% και η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 29%, αλλά οι μεταβολές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Κατά τη χορήγηση σε συνδυασμό με nivolumab, η CL του ipilimumab αυξήθηκε κατά 5,7% παρουσία αντισωμάτων έναντι του ipilimumab και η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 20% παρουσία αντισωμάτων έναντι του nivolumab. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

*YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία:* Κατά τη χορήγηση ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες μαζί με 2 κύκλους χημειοθεραπείας, η CL του ipilimumab αυξήθηκε περίπου κατά 22% και η CL του nivolumab μειώθηκε περίπου κατά 10%, αλλά οι μεταβολές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Στην ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, προϋπάρχουσα ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε την CL του

ipilimumab. Τα κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα με προϋπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα: Η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Στην ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, προϋπάρχουσα ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε την CL του ipilimumab. Τα κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα με προϋπάρχουσα μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα: Η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί. Κανείς ασθενής με προϋπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν εντοπίστηκε στις κλινικές μελέτες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μία ανάλυση πληθυσμιακής PK χρησιμοποιώντας διαθέσιμα συγκεντρωτικά δεδομένα από 565 ασθενείς από 4 φάσης 2 μελέτες σε ενήλικες (N=521) και 2 παιδιατρικές μελέτες (N=44), η CL του ipilimumab αυξήθηκε με την αύξηση του αρχικού σωματικού βάρους. Η ηλικία (2-87 ετών) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην CL του ipilimumab. Η εκτιμώμενη γεωμετρική μέση CL είναι 8,72 mL/h σε εφήβους ασθενείς ηλικίας  $\geq 12$  έως  $< 18$  ετών. Οι εκθέσεις σε εφήβους είναι συγκρίσιμες με εκείνες σε ενήλικες που λαμβάνουν την ίδια δόση σε mg/kg. Με βάση την προσομοίωση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, επιτυγχάνεται συγκρίσιμη έκθεση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με τη συνιστώμενη δόση των 3 mg/kg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε ενδοφλέβιες μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους, το ipilimumab ήταν γενικά καλά ανεκτό. Εμμέσως σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν συχνά (~3%) και συμπεριλάμβαναν κολίτιδα (που οδήγησε σε ένα θανατηφόρο περιστατικό), δερματίτιδα και αντίδραση στην έγχυση (πιθανόν λόγω οξείας απελευθέρωσης κυτταροκινών που οφείλεται σε ταχύ ρυθμό έγχυσης). Μια μείωση βάρους του θυρεοειδούς και των όρχεων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη χωρίς να συνοδεύεται από ιστοπαθολογικά ευρήματα. Η κλινική σχέση του ευρήματος είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα του ipilimumab στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη διερευνήθηκαν σε μία μελέτη σε κυνολόγους πιθήκους. Οι έγκυες πιθήκοι έλαβαν κάθε 3 εβδομάδες από την έναρξη της οργανογένεσης στο πρώτο τρίμηνο μέχρι τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης (AUC) είτε παρόμοια ή υψηλότερα από εκείνα που σχετίζονται με την κλινική δόση των 3 mg/kg του ipilimumab. Δεν ανιχνεύθηκε κανένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα στην αναπαραγωγή σχετιζόμενο με την θεραπεία κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων της εγκυμοσύνης. Στην αρχή του τρίτου τριμήνου, και οι δύο ομάδες υπό ipilimumab εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση αποβολής, θνησιγένειας, πρόωρου τοκετού (με κατ' αντιστοιχία χαμηλότερο βάρος γέννησης) και βρεφικής θνησιμότητας σε σχέση με τον έλεγχο των ζώων: αυτά τα ευρήματα ήταν δόσο-εξαρτώμενα. Επιπλέον, εντοπίστηκαν εξωτερικές ή σπλαχνικές ανωμαλίες ανάπτυξης στο ουρογεννητικό σύστημα δύο βρεφών που εκτέθηκαν *ενδομήτρια* σε ipilimumab. Ένα θηλυκό βρέφος είχε μονόπλευρη νεφρική αγενεσία του αριστερού νεφρού και ουρητήρα, και ένα αρσενικό βρέφος είχε μια ασχημάτιστη ουρήθρα με συναφή απόφραξη του ουροποιητικού και υποδόριο οίδημα οσχέου. Η σχέση αυτών των δυσπλασιών με τη θεραπεία είναι ασαφής.

Μελέτες για την αξιολόγηση της πιθανότητας της μεταλλαξιογένεσης και καρκινογένεσης του ipilimumab δεν έχουν διεξαχθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τρεις-υδροχλωρική (υδροχλωρική 2-αμινο-2-υδροξυμεθυλο-1,3-προπανεδιόλη)

Νάτριο χλωριούχο

Μαννιτόλη (E421)

Πεντετικό οξύ (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ)

Πολυσορβικό 80

Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Ύδωρ για ενέσιμα



## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

### Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογικής άποψης, όταν ανοίγεται το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχέεται ή να διαλύεται και να εγχέεται αμέσως. Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του μη αραιωμένου ή του αραιωμένου πυκνού διαλύματος σε χρήση (από 1 έως 4 mg/ml) έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C και στους 2°C έως 8°C. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα έγχυσης (αραιωμένο ή μη) μπορεί να αποθηκευθεί έως 24 ώρες σε ψυγείο (2°C έως 8°C) ή σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C).

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου Ι) με πόμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1.

40 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου Ι) με πόμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

### Υπολογισμός της δόσης:

Μονοθεραπεία με ipilimumab ή ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab:

Η συνταγογραφημένη δόση για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφημένη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια YERVOY ώστε να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

- Κάθε φιαλίδιο 10 ml πυκνού διαλύματος YERVOY παρέχει 50 mg ipilimumab. Κάθε φιαλίδιο 40 ml παρέχει 200 mg ipilimumab.
- Η συνολική δόση ipilimumab σε mg = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφημένη δόση σε mg/kg.
- Ο όγκος του πυκνού διαλύματος YERVOY για την παρασκευή της δόσης (ml) = συνολική δόση σε mg, διαιρεμένη διά 5 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος YERVOY είναι 5 mg/ml).

### Προετοιμασία της έγχυσης:

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το YERVOY μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- χωρίς αραιώση, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα,  
ή

- μετά από αραιώση έως 5 φορές του αρχικού όγκου του πυκνού διαλύματος (έως 4 μέρη διαλύτη προς 1 μέρος πυκνού διαλύματος). Η τελική συγκέντρωση θα πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 1 και 4 mg/ml. Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος YERVOY μπορείτε να χρησιμοποιήσετε είτε:
  - ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
  - ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%)

#### ΒΗΜΑ 1

- Αφήστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων YERVOY να παραμείνουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 5 λεπτά.
- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα YERVOY για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Το πυκνό διάλυμα YERVOY είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελαφρά (λίγα) σωματίδια. Μην το χρησιμοποιήσετε αν υπάρχει ασυνήθιστη ποσότητα σωματιδίων και σημεία αποχρωματισμού.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος YERVOY χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

#### ΒΗΜΑ 2

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μια αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (από PVC ή όχι από PVC).
- Εάν εφαρμόζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προ-γεμισμένο ασκό που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/mL (5%). Αναμειξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι.

#### Χορήγηση:

Η έγχυση του YERVOY δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία ένεση (bolus). Χορηγήστε το διάλυμα YERVOY με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 ή 90 λεπτών, ανάλογα με τη δόση.

Το διάλυμα του YERVOY δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιείτε μια ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιείτε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρου 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του YERVOY είναι συμβατή με:

- σετ έγχυσης PVC
- φίλτρα γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα (0,2 μm έως 1,2 μm) και νάilon (0,2 μm)

Εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) στο τέλος της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
 Plaza 254  
 Blanchardstown Corporate Park 2  
 Dublin 15, D15 T867  
 Ιρλανδία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/698/001-002

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουλίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
Ηνωμένες Πολιτείες

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon 21987  
Κορέα

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα εξασφαλίσει ότι σε όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το YERVOY παρέχονται/έχουν πρόσβαση στα παρακάτω για να τα παράσχουν στους ασθενείς τους:

- Φυλλάδιο με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή συμπεριλαμβανομένης της Κάρτας Προειδοποίησης

Βασικά στοιχεία για το Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή και την Κάρτα Προειδοποίησης:

- Συνοπτική εισαγωγή στο ipilimumab και σκοπός των εργαλείων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Πληροφορίες για το ότι το ipilimumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες σε πολλά μέρη του σώματος και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο και πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως.
- Αίτημα να ενημερωθεί ο γιατρός για όλες τις ιατρικές συνθήκες πριν από τη θεραπεία.
- Περιγραφή των κύριων συμπτωμάτων των irARs και της σπουδαιότητας της ενημέρωσης του θεράποντα ιατρού τους αμέσως εάν τα συμπτώματα εμφανιστούν, επιμένουν ή επιδεινωθούν.
  - ο Γαστρεντερικά: διάρροια, αίμα στα κόπρανα, κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετος
  - ο Ηπατικά: κιτρίνισμα του δέρματος ή των λευκών των ματιών
  - ο Δερματικά: εξάνθημα, φλύκταινες και/ή ξεφλούδισμα, πληγές του στόματος
  - ο Ματιών: θامπή όραση, αλλαγές στην όραση, πόνος στα μάτια
  - ο Γενικά: πυρετός, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, ζάλη ή λιποθυμία, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγία, αδυναμία, μούδιασμα των ποδιών, βραχιόνων ή προσώπων, αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως λιγότερη σεξουαλική ορμή, ευερεθιστότητα ή τάση να ξεχνάει
- Τη σημασία του να μην προσπαθήσει κάποιος να αυτό-θεραπεύσει οποιαδήποτε συμπτώματα χωρίς να συμβουλευτεί τον Επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψής τους πρώτα.
- Σελιδοδείκτης που συμπεριλαμβάνει τη διεύθυνση του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης στην ιστοσελίδα της EMA.
- Τη σημασία του να έχει πάντα κάποιος μαζί του την αφαιρούμενη σε μέγεθος για το πορτοφόλι Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, για να την παρουσιάσει σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις στους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης πέρα από αυτόν που συνταγογραφεί το φάρμακο (π.χ. επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης έκτακτης ανάγκης). Η Κάρτα υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφερθούν αμέσως στο γιατρό/τη νοσοκόμα. Περιέχει επίσης συμβουλές για να εισαγάγει τις λεπτομέρειες επαφών του γιατρού και να προειδοποιήσει άλλους γιατρούς ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με το ipilimumab.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα συμφωνήσει με τη μορφή και το περιεχόμενο του ανωτέρω υλικού με την Εθνική Αρμόδια Αρχή πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στο Κράτος Μέλος.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, το παρακάτω μέτρο:

| Περιγραφή  | Αναμενόμενη ημερομηνία |
|--|------------------------|
| Μετεγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω η συμβολή του ipilimumab στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα του σχήματος συνδυασμού του nivolumab με ipilimumab, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι της μονοθεραπείας με nivolumab σε μη αντιμετωπισμένους στο παρελθόν ενήλικες ασθενείς με ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών και με ένα κατάλληλο φάσμα επιπέδων έκφρασης του PD-L1. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να διεξαχθεί με βάση ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο. | 30 Σεπτεμβρίου 2021    |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

YERVOY 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ipilimumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ipilimumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Τρεις-υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μια χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
<NN>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

YERVOY 5 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
Ipilimumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ipilimumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Τρεις-υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Στείρο πυκνό διάλυμα

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μια χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### YERVOY 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ipilimumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το YERVOY και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το YERVOY
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το YERVOY
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το YERVOY
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το YERVOY και ποια είναι η χρήση του

Το YERVOY περιέχει τη δραστική ουσία ipilimumab, μια πρωτεΐνη που βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να επιτεθεί και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα μέσω των κυττάρων του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Το ipilimumab μόνο του χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του προχωρημένου μελανώματος (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- του προχωρημένου μελανώματος (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) σε ενήλικες
- του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (προχωρημένος καρκίνος των νεφρών) σε ενήλικες

Το ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ένας τύπος καρκίνου του πνεύμονα) σε ενήλικες.

Καθώς το YERVOY μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το YERVOY

##### Μην χρησιμοποιήσετε το YERVOY

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο ipilimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 "Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες").  
**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν δεν είστε σίγουροι.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συζητήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το YERVOY καθώς μπορεί να προκαλέσει:

- **Προβλήματα με την καρδιά σας**, όπως μεταβολές στο ρυθμό ή στη συχνότητα του καρδιακού παλμού ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.
- **Φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)** που μπορεί να επιδεινωθεί σε αιμορραγίες ή διάτρηση εντέρου. Σημεία και συμπτώματα της κολίτιδας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), ένα αυξημένο αριθμό εντερικών κενώσεων σε σχέση με το σύννητες, αίμα στα κόπρανα σας ή σκουρόχρωμα κόπρανα, πόνο ή ευαισθησία στην περιοχή του στομάχου σας.
- **προβλήματα με τους πνεύμονές σας** όπως δυσκολίες στην αναπνοή ή βήχας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια).

- **Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)** που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ήπατος. Σημεία και συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, κόπωση.
- **Φλεγμονή του δέρματος** που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (γνωστή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)). Τα σημεία και τα συμπτώματα της σοβαρής δερματικής αντίδρασης μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, δέρμα που ξεφλουδίζει, ξηροδερμία, πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αύξηση των ηωσινοφίλων (τύπος λευκοκυττάρων) και επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες. Επισημαίνεται ότι η αντίδραση που ονομάζεται DRESS μπορεί να εμφανιστεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση.
- **Φλεγμονή των νεύρων** που μπορεί να οδηγήσει στην παράλυση. Συμπτώματα των προβλημάτων των νεύρων μπορεί να συμπεριλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα χέρια ή στα πόδια σας, απώλεια συνείδησης ή δυσκολία στην αφύπνιση.
- **φλεγμονή ή προβλήματα με τους νεφρούς σας.** Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται μη φυσιολογικές δοκιμασίες της νεφρικής λειτουργίας ή μειωμένος όγκος ούρων.
- **Φλεγμονή στους ορμονοπαραγωγούς αδένες** (ειδικά της υπόφυσης, του επινεφριδίου και του θυρεοειδούς) που μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λειτουργίας των αδένων αυτών. Σημεία και συμπτώματα ότι δεν λειτουργούν οι αδένες σας σωστά μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πονοκέφαλοι, θαμπή όραση ή διπλωπία, κόπωση, μειωμένη γενετήσια ορμή, συμπεριφορικές αλλαγές.
- **διαβήτης** (στα συμπτώματα περιλαμβάνονται υπερβολική δίψα, αυξημένη ποσότητα ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, αίσθημα κούρασης, υπνηλία, αδυναμία, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και γενικά αδιαθεσία) ή **διαβητική κετοξέωση** (οξύ στο αίμα που παράγεται από το διαβήτη).
- **φλεγμονή των μυών** όπως μυοκαρδίτιδα (φλεγμονή του μυός της καρδιάς), μυοσίτιδα (φλεγμονή μυός) και ραβδομυόλυση (δυσκαμψία των μυών και των αρθρώσεων, μυϊκός σπασμός). Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται μυαλγία, δυσκαμψία, αδυναμία, θωρακικό άλγος ή βαριά κόπωση.
- **Φλεγμονή των ματιών.** Σημεία και συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν ερυθρότητα στο μάτι, πόνος στο μάτι, προβλήματα στην όραση, θαμπή όραση ή παροδική απώλεια της όρασης.
- **Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση.** Μία σπάνια ασθένεια στην οποία το ανοσοποιητικό μας σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά από τα κατά τα άλλα φυσιολογικά κύτταρα καταπολέμησης λοιμώξεων που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διογκωμένο ήπαρ ή/και σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα αναπνοής, εύκολο μωλωπισμό, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.
- **Απόρριψη μωχεύματος οργάνου.**

**Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως** αν εμφανίσετε κάποια από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα ή αν αυτά επιδεινωθούν. **Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να αποτρέψει πιο σοβαρές επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας, να καθυστερήσει την επόμενη δόση YERVOY ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με YERVOY. Παρακαλώ σημειώστε ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα **καθυστερούν μερικές φορές**, και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Πριν από την θεραπεία, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα κάνετε επίσης **εξετάσεις αίματος** πριν από την θεραπεία.

**Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας πριν σας χορηγηθεί το YERVOY**

- αν έχετε κάποιο **αυτοάνοσο νόσημα** (μια κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα).
- αν έχετε, ή είχατε ποτέ, **χρόνια ιογενή λοίμωξη του ήπατος**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV).
- αν έχετε λοίμωξη από τον **ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)** ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS).
- εάν έχετε εμφανίσει στο παρελθόν κάποια σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια προηγούμενης αντικαρκινικής θεραπείας.

- αν έχετε οποιοδήποτε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το YERVOY δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και YERVOY**

#### **Πριν σας χορηγηθεί το YERVOY, ενημερώστε το γιατρό σας**

- αν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα του YERVOY. Ωστόσο, όταν είστε σε θεραπεία με YERVOY, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή ώστε να μειωθούν οι παρενέργειες που έχετε με YERVOY.
- αν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα που σταματούν την πήξη του αίματος (αντιπηκτικά). Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα αιμορραγίας στο στομάχι ή στο έντερο, η οποία είναι μια παρενέργεια του YERVOY.
- αν σας έχει πρόσφατα συνταγογραφηθεί Zelboraf (βεμουραφενίμπη, ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος). Όταν το YERVOY χορηγείται μετά από προηγούμενη χορήγηση βεμουραφενίμπης μπορεί να υπάρξει ένας αυξημένος κίνδυνος για δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.**

**Μην παίρνετε άλλα φάρμακα** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας. Με βάση τα πρώιμα δεδομένα, ο συνδυασμός του YERVOY (ipilimumab) και της βεμουραφενίμπης, δεν συνιστάται λόγω αυξημένης τοξικότητας στο ήπαρ.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν είστε έγκυος, εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ή εάν θηλάζετε.

**Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το YERVOY εάν είστε έγκυος** εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του YERVOY σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές, αλλά είναι πιθανό η δραστική ουσία, το ipilimumab, να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο.

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια **αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης** στη διάρκεια της θεραπείας σας με YERVOY αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος.
- Αν μείνετε έγκυος ενώ χρησιμοποιείτε το YERVOY **ενημερώστε το γιατρό σας**.

Δεν είναι γνωστό εάν το ipilimumab περνά στο μητρικό γάλα. Παρόλα αυτά, δεν είναι αναμενόμενη σημαντική έκθεση του βρέφους στο ipilimumab μέσω του μητρικού γάλακτος και δεν αναμένονται επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος. Ρωτήστε το γιατρό σας αν μπορείτε να θηλάζετε κατά την διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με YERVOY.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο ή χειρίζεστε μηχανήματα** αφού σας χορηγηθεί το YERVOY εκτός αν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά. Το αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του YERVOY. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το YERVOY περιέχει νάτριο**

**Ενημερώστε το γιατρό σας** αν βρίσκεστε σε δίαιτα πτωχή σε νάτριο (πτωχή σε αλάτι) πριν σας χορηγηθεί το YERVOY.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 23 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,15% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 92 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο των 40 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 4,60% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το YERVOY**



### **Πώς χορηγείται το YERVOY**

Το YERVOY θα σας χορηγηθεί σε ένα νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

Όταν το YERVOY χορηγείται μεμονωμένα για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος, το YERVOY θα σας χορηγηθεί με τη μορφή έγχυσης (στάγδην) σε μια φλέβα (ενδοφλεβίως) για διάστημα 90 λεπτών.

Κατά τη χορήγηση του YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab, για την αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται μόνο nivolumab ως έγχυση σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε (φάση μονοθεραπείας).

Όταν το YERVOY χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, θα σας χορηγείται nivolumab ως έγχυση σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε (φάση-μονοθεραπείας).

Όταν το YERVOY χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση 2 κύκλων χημειοθεραπείας, το ipilimumab θα χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab ως έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες.

### **Πόσο YERVOY χορηγείται**

Όταν το YERVOY χορηγείται μεμονωμένα για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος, η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg ipilimumab ανά κιλό σωματικού σας βάρους.

Η ποσότητα του YERVOY που θα σας χορηγηθεί θα υπολογιστεί με βάση το σωματικό σας βάρος. Ανάλογα με τη δόση σας, μέρος ή ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του YERVOY μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα γλυκερόλης 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση.

Θα λάβετε θεραπεία με το YERVOY μια φορά κάθε 3 εβδομάδες, για σύνολο 4 δόσεων. Ίσως παρατηρήσετε την εμφάνιση νέων βλαβών ή την ανάπτυξη ήδη υπαρχουσών βλαβών στο δέρμα σας, που μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν λαμβάνετε θεραπεία με YERVOY. Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει YERVOY για ένα σύνολο 4 δόσεων, ανάλογα με την ανεκτικότητα σας στη θεραπεία.

Κατά τη χορήγηση του YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab για την αντιμετώπιση καρκίνου του δέρματος, η συνιστώμενη δόση του YERVOY είναι 3 mg ipilimumab ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση nivolumab είναι 240 mg χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες (φάση μονοθεραπείας).

Κατά τη χορήγηση του YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών, η συνιστώμενη δόση του YERVOY είναι 1 mg ipilimumab ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση nivolumab είναι 240 mg χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες (φάση μονοθεραπείας).

Όταν το YERVOY χορηγείται σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες.

### **Αν χάσετε μια δόση του YERVOY**

Είναι πολύ σημαντικό για εσάς να τηρήσετε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το YERVOY. Αν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε το γιατρό σας τότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το YERVOY**

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μη διακόψετε τη θεραπεία με YERVOY εκτός αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας ή με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

Κατά τη χορήγηση του YERVOY σε συνδυασμό με nivolumab ή σε συνδυασμό με nivolumab και χημειοθεραπεία, θα σας χορηγείται πρώτα το nivolumab ακολουθούμενο από το YERVOY και στη συνέχεια η χημειοθεραπεία.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων αντικαρκινικών φαρμάκων για να κατανοήσετε τη χρήση αυτών των άλλων φαρμάκων. Εάν έχετε απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

##### Προσέξτε για σημαντικά συμπτώματα φλεγμονής

Το YERVOY δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει **φλεγμονή** σε μέρη του σώματός σας.

Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο σώμα σας και μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μόνο ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg:

##### Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- απώλεια όρεξης
- διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), έμετοι ή αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, πυρετός

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

##### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- πόνος από όγκο
- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση σωματικού βάρους, υπολειτουργία (υποϋποφισισμός) της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- αφυδάτωση
- σύγχυση
- βλάβη στα νεύρα (που προκαλεί πόνο, αδυναμία και κράμπες), ζάλη, πονοκέφαλος
- θαμπή όραση, πόνος στα μάτια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, προσωρινή ερυθρότητα στο πρόσωπο και στο λαιμό, αίσθημα έντονης ζέστης με εφίδρωση και ταχυκαρδία
- λαχάνιασμα (δύσπνοια), βήχας
- αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου, φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα), δυσκοιλιότητα, αίσθημα καύσους στομάχου, στομαχικό πόνο
- μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος
- φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας ενός συγκεκριμένου οργάνου
- φλεγμονή και ερυθρότητα του δέρματος, αλλαγή του χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (λεύκη), κνίδωση (κνησμώδες, τραχύ εξάνθημα), απώλεια ή αδυνάτισμα των μαλλιών, υπερβολική νυχτερινή εφίδρωση, ξηροδερμία
- πόνος στους μύες και στις αρθρώσεις (αρθραλγία), μυϊκοί σπασμοί
- ρίγη, έλλειψη ενέργειας, πρήξιμο (οίδημα), πόνος
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- απώλεια βάρους

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

##### Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη στο αίμα (σήψη, σηπτικό σοκ), φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό, φλεγμονή του στομάχου και του εντέρου, φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος (που προκαλεί πυρετό, εμέτους και στομαχικό πόνο), ουρολοίμωξη, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος

- μια ομάδα συμπτωμάτων λόγω του καρκίνου στον οργανισμό όπως τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου και χοληστερόλης στο αίμα, και τα χαμηλά επίπεδα σακχάρων στο αίμα (παρaneoπλασματικό σύνδρομο)
- αλλεργική αντίδραση
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς), υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να προκαλέσει ταχύ καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση και απώλεια βάρους, δυσλειτουργία των αδένων που παράγουν τις ορμόνες φύλου
- μειωμένη λειτουργία των επινεφριδίων προκαλούμενη από υπολειτουργία του υποθαλάμου (μέρος του εγκεφάλου)
- μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που συμβαίνουν μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο που χαρακτηρίζονται από τα υψηλά επίπεδα κάλιου και φωσφόρου στο αίμα, και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης όγκου).
- μεταβολές στη ψυχική υγεία, κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή
- σοβαρή και ίσως θανατηφόρα φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία ή παράλυση των άκρων (σύνδρομο Guillain-Barré), λιποθυμία, φλεγμονή των νεύρων εντός του εγκεφάλου, υπερβολική συσσώρευση υγρού στον εγκέφαλο, δυσκολία στο συντονισμό των κινήσεων (αταξία), τρέμουλο, βραχεία ακούσια μυϊκή συστολή, δυσκολία στην ομιλία
- φλεγμονή του ματιού (επιπεφυκίτιδα), αιμορραγία στο μάτι, φλεγμονή στο έγχρωμο μέρος του ματιού, μειωμένη όραση, αίσθημα παρουσίας ξένου σώματος στα μάτια, οίδηματώδη μάτια με δακρύρροια, οίδημα του οφθαλμού, φλεγμονή των βλεφάρων
- ακανόνιστος ή μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, νόσος των αιμοφόρων αγγείων, περιορισμός της παροχής αίματος στα άκρα, χαμηλή αρτηριακή πίεση στην όρθια θέση
- ακραία δυσκολία στην αναπνοή, συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, φλεγμονή των πνευμόνων, αλλεργική ρινίτιδα
- διάτρηση εντέρου, φλεγμονή της μεμβράνης του τοιχώματος του στομάχου, φλεγμονή του λεπτού εντέρου, φλεγμονή του εντέρου ή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), πεπτικό έλκος, στοματικά έλκη και επιχείλιος έρπης (στοματίτιδα), φλεγμονή του παρεντερικού σωλήνα, εντερική απόφραξη
- ηπατική ανεπάρκεια, φλεγμονή του ήπατος, ηπατομεγαλία, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος)
- σοβαρό και πιθανώς θανατηφόρο ξεφλούδισμα του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία στο ισχίο και στον ώμο, επώδυνες αρθρώσεις (αρθραλγία)
- οίδημα του θυρεοειδή αδένου, φλεγμονή του νεφρού, ή του κεντρικού νευρικού συστήματος
- φλεγμονή πολλών οργάνων
- φλεγμονή των σκελετικών μυών
- μυϊκή αδυναμία
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική νόσος
- απουσία εμμήνων ρύσεων
- πολυοργανική δυσλειτουργία, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση του φαρμάκου
- μεταβολή στο χρώμα των τριχών

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

- φλεγμονώδης νόσος των αιμοφόρων αγγείων (συχνότερα στις αρτηρίες της κεφαλής)
- φλεγμονή του δακτυλίου του πρωκτού και του τοιχώματος του ορθού (χαρακτηρίζεται από αίμα στα κόπρανα και συχνή ανάγκη για αφόδευση)
- δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από ξηρές ερυθρές κηλίδες που καλύπτονται με λέπια (ψωρίαση)
- φλεγμονή και ερυθρότητα του δέρματος (πολύμορφο ερύθημα)
- ένας τύπος σοβαρής δερματικής αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα το οποίο συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: πυρετός, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αύξηση των ηωσινόφιλων (τύπος λευκοκυττάρων) και επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες (αντίδραση η οποία ονομάζεται DRESS).
- χαλάρωση της μεμβράνης στο πίσω μέρος του οφθαλμού (ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς)

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση δυνητικά απειλητική για τη ζωή

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

Επιπλέον, οι ακόλουθες όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δόσεις του YERVOY διαφορετικές από 3 mg/kg σε κλινικές δοκιμές:

- τριάδα συμπτωμάτων (μηνιγγισμός): δυσκαμψία αυχένα, δυσανεξία στο έντονο φως και πονοκέφαλος, δυσφορία τύπου γρίπης
- φλεγμονή του καρδιακού μυός, αδυναμία του καρδιακού μυός, υγρό γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή του ήπατος ή του παγκρέατος, οζίδια από φλεγμονώδη κύτταρα σε διάφορα όργανα του σώματός σας
- λοίμωξη εντός της κοιλιακής χώρας
- επώδυνες δερματικές βλάβες των βραχιόνων, ποδιών και προσώπου (οξώδες ερύθημα)
- υπερδραστηριότητα υπόφυσης
- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένου
- φλεγμονή του ματιού, φλεγμονή οφθαλμικού μυός
- μειωμένη ακοή
- μειωμένη κυκλοφορία του αίματος που προκαλεί μούδιασμα ή ωχρότητα στα δάχτυλα χεριών και ποδιών
- βλάβη στους ιστούς των χεριών και των ποδιών που έχει ως αποτέλεσμα ερυθρότητα, οίδημα και φλύκταινες

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή) περιλαμβάνουν:**

- απόρριψη μοσχεύματος οργάνου
- ένας τύπος νόσου που προκαλεί φουσκάλες στο δέρμα (ονομάζεται πεμφιγοειδές)
- μία κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα καταπολέμησης λοιμώξεων που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διογκωμένο ήπαρ ή/και σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα στην αναπνοή, εύκολο μωλωπισμό, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.

- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

**Μεταβολές στα αποτελέσματα εξετάσεων**

Το YERVOY μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξάγονται από το γιατρό σας. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- μια μεταβολή στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (που μεταφέρουν οξυγόνο), των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) ή των αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- μια μη φυσιολογική μεταβολή των επιπέδων των ορμονών και των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας
- μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, νατρίου, φωσφόρου ή καλίου στο αίμα
- παρουσία αίματος ή πρωτεϊνών στα ούρα
- μη φυσιολογικά υψηλή αλκαλικότητα του αίματος και άλλων ιστών του σώματος
- νεφροί που δεν είναι σε θέση να απομακρύνουν τα οξέα από το αίμα φυσιολογικά
- παρουσία αντισωμάτων στο αίμα έναντι μερικών κυττάρων του οργανισμού σας

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί **με το ipilimumab σε συνδυασμό** (η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να ποικίλλουν ανάλογα με τον συνδυασμό των αντικαρκινικών φαρμάκων που λαμβάνονται):

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (που μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κούρασης ή πρόσληψη σωματικού βάρους), υπερδραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένου (που μπορεί να προκαλέσει ταχύ καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση και απώλεια σωματικού βάρους)

- απώλεια όρεξης
- κεφαλαλγία
- λαχάνιασμα (δύσπνοια)
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα), διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), έμετος ή τάση για έμετο (ναυτία), στομαχικό άλγος
- δερματικό εξάνθημα, μερικές φορές με φουσκάλες, κνησμός
- πόνος στους μύες και στα οστά (μυοσκελετικός πόνος), επώδυνες αρθρώσεις (αρθραλγία)
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, πυρετός

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)**

- σοβαρή πνευμονική φλεγμονή (πνευμονίτιδα), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, φλεγμονή του ματιού (επιπεφυκίτιδα)
- αύξηση των ηωσινόφιλων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), μείωση των ουδετερόφιλων με πυρετό
- αλλεργική αντίδραση, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς), υπολειτουργία (υποϋποφυσισμός) ή φλεγμονή (υποφυσίτιδα) της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, οίδημα του θυρεοειδούς αδένα, διαβήτης
- αφυδάτωση, μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης και φωσφόρου στο αίμα
- φλεγμονή των νεύρων (που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, πόνο των χεριών και των ποδιών με μυρμηγκιασμα ή αίσθημα καύσου), ζάλη
- φλεγμονή του οφθαλμού που προκαλεί ερυθρότητα ή πόνο, θαμπή όραση, ξηροφθαλμία
- ταχυκαρδία
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, που χαρακτηρίζεται από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή), θρόμβοι αίματος, συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες, βήχας
- στοματικά έλκη και επιχειλίος έρπης (στοματίτιδα), φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος
- αλλαγή του χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (λευκή), ξηροδερμία, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών, κνίδωση (κνησμός, τραχύ εξάνθημα)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα), μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
- νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης αιφνίδιας απώλειας της νεφρικής λειτουργίας)
- οίδημα (πρήξιμο), πόνος, πόνος στον θώρακα, ρίγη

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)**

- βρογχίτιδα
- παροδική και αναστρέψιμη, μη λοιμώδης φλεγμονή της προστατευτικής μεμβράνης που περιβάλλει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (άσηπτη μηνιγγίτιδα)
- χρόνια νοσήματα που σχετίζονται με συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων σε διάφορα όργανα και ιστούς, συνηθέστερα στους πνεύμονες (σαρκοειδωση)
- οξύ στο αίμα που παράγεται από το διαβήτη (διαβητική κετοξέωση)
- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένα
- αυξημένα επίπεδα οξέος στο αίμα
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί άλγος, αδυναμία και παράλυση των άκρων (σύνδρομο Guillain-Barré), βλάβη στα νεύρα που προκαλεί μούδιασμα και αδυναμία (πολυνευροπάθεια), φλεγμονή των νεύρων, πτώση άκρου ποδός (παράλυση περιοναίου νεύρου), φλεγμονή των νεύρων που προκαλείται από επίθεση του οργανισμού στον εαυτό του, προκαλώντας μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηγκιασμα ή αίσθημα καύσου (αυτοάνοση νευροπάθεια), μυϊκή αδυναμία και κόπωση χωρίς ατροφία (μυασθένεια gravis)
- φλεγμονή του εγκεφάλου
- μεταβολές στο ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, ακανόνιστος ή μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή του καρδιακού μυός, αργός καρδιακός παλμός
- διάτρηση του εντέρου, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), φλεγμονή του δωδεκαδάκτυλου
- δερματική νόσος με παχιές κηλίδες ερυθρού δέρματος, συχνά με αργυρόχρωμες φολίδες (ψωρίαση), σοβαρή πάθηση του δέρματος που προκαλεί ερυθρά, συχνά κνησμώδη στίγματα, παρόμοια με το εξάνθημα της ιλαράς, που ξεκινά από τα άκρα και μερικές φορές στο πρόσωπο και στο υπόλοιπο σώμα (πολύμορφο ερύθημα)

- σοβαρό και πιθανώς θανατηφόρο ξεφλούδισμα του δέρματος (σύνδρομο Stevens-Johnson)
- χρόνια νόσος των αρθρώσεων (σπονδυλοαρθροπάθεια), νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρά για τον οργανισμό, όπως τα δάκρυα και το σάλιο (σύνδρομο Sjogren), πόνος στους μύες, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, που δεν προκαλείται από άσκηση (μυοπάθεια), φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα), δυσκαμψία των μυών και των αρθρώσεων, μυϊκός σπασμός (ραβδομυόλυση), φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία (ρευματική πολυμυαλγία)
- φλεγμονή του νεφρού

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

- σοβαρό και πιθανώς θανατηφόρο ξεφλούδισμα του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- χαλάρωση της μεμβράνης στο πίσω μέρος του οφθαλμού (ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς)

➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.  
**Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.**

#### **Στις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (μη γνωστή συχνότητα) με το ipilimumab σε συνδυασμό περιλαμβάνονται:**

- απόρριψη μισχεύματος οργάνου
- μία ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που συμβαίνουν μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο που χαρακτηρίζονται από τα υψηλά επίπεδα καλίου και φωσφόρου στο αίμα, και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης όγκου)
- μία φλεγμονώδης διαταραχή (πιθανότατα αυτοάνοσης προέλευσης) που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada)
- Φλεγμονή της επένδυσης της καρδιάς και συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά (περικαρδιακές διαταραχές)
- μία κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα καταπολέμησης λοιμώξεων που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διογκωμένο ήπαρ ή/και σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα στην αναπνοή, εύκολο μωλωπισμό, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.

#### **Μεταβολές στα αποτελέσματα εξετάσεων**

Το YERVOY σε συνδυασμό μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξάγονται από το γιατρό σας. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες ποσότητες των ηπατικών ενζύμων ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-γλουταμυλτρανσφεράση ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, υψηλότερα επίπεδα του άχρηστου προϊόντος χολερυθρίνη στο αίμα)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας (αυξημένες ποσότητες κρεατινίνης στο αίμα σας)
- υψηλά (υπεργλυκαιμία) ή χαμηλά (υπογλυκαιμία) επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (που μεταφέρουν οξυγόνο), λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) ή αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου που διασπά τα λίπη και του ενζύμου που διασπά το άμυλο
- αυξημένη ή μειωμένη ποσότητα ασβεστίου ή καλίου
- αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα μαγνησίου ή νατρίου στο αίμα
- μείωση του σωματικού βάρους
- αυξημένη ποσότητα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε το γιατρό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το YERVOY**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επαναχορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το YERVOY

- Η δραστική ουσία είναι το ipilimumab.  
Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 50 mg ipilimumab.  
Κάθε φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 200 mg ipilimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι Τρεις-υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο (βλέπε παράγραφο 2 "Το YERVOY περιέχει νάτριο"), μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του YERVOY και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση YERVOY είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και μπορεί να περιέχει ελαφρά (λίγα) σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 40 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

### Παρασκευαστής

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Тел: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**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  
Тел: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá 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 Kft.  
Tel: +371 66.164.750

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 808 9433

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

**Nederland**

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

**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 2606400

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .



### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

#### **Υπολογισμός της δόσης:**

Μονοθεραπεία με ipilimumab ή ipilimumab σε συνδυασμό με nivolumab:

Η **συνταγογραφημένη δόση** για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια πυκνού διαλύματος YERVOY ώστε να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

- Κάθε φιαλίδιο 10 ml πυκνού διαλύματος YERVOY παρέχει 50 mg ipilimumab. Κάθε φιαλίδιο 40 ml παρέχει 200 mg ipilimumab.
- Η **συνολική δόση ipilimumab** σε mg = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφημένη δόση σε mg/kg.
- Ο **όγκος του πυκνού διαλύματος YERVOY** για την παρασκευή της δόσης (ml) = συνολική δόση σε mg, διαιρεμένη διά 5 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος YERVOY είναι 5 mg/ml).

#### **Προετοιμασία της έγχυσης:**

**Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς** όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το YERVOY μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- **χωρίς αραιώση**, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα,
- ή
- **μετά από αραιώση** έως 5 φορές του αρχικού όγκου του πυκνού διαλύματος (έως 4 μέρη διαλύτη προς 1 μέρος πυκνού διαλύματος). Η τελική συγκέντρωση θα πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 1 έως 4 mg/ml. Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος YERVOY μπορείτε να χρησιμοποιήσετε είτε:
  - ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
  - ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%)

#### **ΒΗΜΑ 1**

- Αφήστε τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων YERVOY να παραμείνουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 5 λεπτά.
- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα YERVOY για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Το πυκνό διάλυμα YERVOY είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελαφρά (λίγα) σωματίδια. Μην το χρησιμοποιήσετε αν υπάρχει ασυνήθιστη ποσότητα σωματιδίων και σημεία αποχρωματισμού.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος YERVOY χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

#### **ΒΗΜΑ 2**

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μια αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε IV ασκό (από PVC ή όχι από PVC).
- Εάν εφαρμόζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προ-γεμισμένο ασκό που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι.

#### **Χορήγηση:**

Η έγχυση του YERVOY δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία ένεση (bolus injection). Χορηγίστε το διάλυμα YERVOY με ενδοφλέβια έγχυση **σε διάστημα 30 ή 90 λεπτών, ανάλογα με τη δόση**.

Το διάλυμα του YERVOY δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιήστε μια ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιείστε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρου 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του YERVOY είναι συμβατή με:

- σετ έγχυσης PVC
- φίλτρα γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα (0,2 μm έως 1,2 μm) και νάιλον (0,2 μm)

Εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) στο τέλος της έγχυσης.

#### **Συνθήκες αποθήκευσης και διάρκεια ζωής:**

##### Κλειστό φιαλίδιο

Το YERVOY πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως. Το YERVOY δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Να μη χρησιμοποιείτε το YERVOY μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

##### Έγχυση YERVOY

Από μικροβιολογικής άποψης, όταν ανοίγεται το φάρμακο **θα πρέπει να εγχέεται ή να διαλύεται και να εγχέεται αμέσως**. Η χημική και φυσική σταθερότητα του μη αραιωμένου και του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης (μεταξύ 1 και 4 mg/ml) έχει αποδειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή όταν καταψύχεται (2°C έως 8°C). Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα έγχυσης (αραιωμένο ή μη) πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών όταν αποθηκεύεται είτε σε συνθήκες ψύξης (2°C έως 8°C) ή σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C). Ο λοιπός χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### **Απόρριψη:**

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επαναχορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ**  
**ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ (-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το ipilimumab, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου και την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση από κλινικές μελέτες, τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές οι οποίες, σε ορισμένες περιπτώσεις, περιλαμβάνουν στενή χρονική σχέση και την υποχώρηση που παρατηρείται μετά από τη διακοπή (positive dechallenge), και ενόψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ του ipilimumab και της απόρριψης μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου και επίσης μεταξύ του ipilimumab και της αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης αποτελεί τουλάχιστον λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν ipilimumab θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Οι επικαιροποιημένες πληροφορίες έχουν εναρμονιστεί με τις ΠΧτΠ άλλων αναστολέων σημείων ελέγχου.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το ipilimumab, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) ipilimumab παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων της(των) Άδειας(ών) Κυκλοφορίας.