

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține ipilimumab 5 mg.

Un flacon de 10 ml conține ipilimumab 50 mg.

Un flacon de 40 ml conține ipilimumab 200 mg.

Ipilimumab este un anticorp monoclonal anti-CTLA-4 complet uman (IgG1κ) produs pe celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,1 mmol, adică sodiu 2,30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Lichid cu aspect limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal, care poate conține particule mici (câteva), cu pH de 7,0 și osmolaritate de 260-300 mOsm/kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

YERVOY este indicat în tratamentul melanomului în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți, și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici specialiști cu experiență în tratamentul cancerului.

#### Doze

##### *Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste*

Regimul de inducție recomandat pentru YERVOY este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de YERVOY. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu YERVOY (vezi tabelele 1A, 1B și pct. 4.4).

##### *Copii cu vârsta sub 12 ani*

Siguranța și eficacitatea ipilimumab la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

### Întreruperea definitivă a tratamentului sau reținerea dozelor

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu YERVOY și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reținerea dozelor sunt prezentate în tabelele 1A și 1B. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4.

<b>Tabelul 1A                      Recomandări privind întreruperea definitivă a administrării YERVOY</b>	
<b>Administrarea YERVOY va fi întreruptă definitiv la pacienții cu următoarele reacții adverse. Conduita terapeutică în cazul acestor reacții adverse poate necesita și corticoterapie sistemică în doze mari când se demonstrează sau se suspectează a fi mediate imun (vezi pct. 4.4 pentru recomandări detaliate privind conduita terapeutică).</b>	
<b><u>Reacții adverse severe sau care pun viața în pericol</u></b>	<b>Gradul INC-CTCEA v4<sup>a</sup></b>
<b>Gastrointestinale:</b> Simptome severe (durere abdominală, diaree severă sau modificarea semnificativă a numărului defecațiilor, scaune sanguinolente, hemoragie gastrointestinală, perforație gastrointestinală)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diaree sau colită de grad 3 sau 4</li></ul>
<b>Hepatice:</b> Creșteri severe ale aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale sau simptome de hepatotoxicitate	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Creșteri de gradul 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice de AST, ALT sau de bilirubină totală</li></ul>
<b>Cutanate:</b> Erupție cutanată care pune viața în pericol (incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică) sau prurit generalizat sever care interferează cu activitățile zilnice uzuale sau care necesită intervenție medicală	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Erupție cutanată de grad 4 sau prurit de grad 3</li></ul>
<b>Neurologice:</b> Neuropatie motorie sau senzitivă severă nou apărută sau agravată	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Neuropatie motorie sau senzitivă de grad 3 sau 4</li></ul>
<b>Reacții adverse la nivelul altor sisteme și organe<sup>b</sup>:</b> (de exemplu nefrită, pneumonită, pancreatită, miocardită neinfecțioasă)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Reacții mediate imun de grad <math>\geq 3^c</math></li><li>▪ tulburări oculare de grad <math>\geq 2</math>, mediate-imun, care NU răspund la terapie imunosupresoare topică</li></ul>

<sup>a</sup> Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer, Versiunea 4.0 (INC-CTCEA v4).

<sup>b</sup> Toate celelalte reacții adverse demonstrate sau suspectate a fi mediate imun trebuie clasificate în conformitate cu CTCEA. Decizia de întrerupere a terapiei cu YERVOY trebuie să se bazeze pe severitate.

<sup>c</sup> La pacienții cu endocrinopatie severă (grad 3 sau 4) controlată cu terapie de substituție hormonală este posibilă continuarea terapiei.

<b>Tabelul 1B                      Recomandări privind reținerea dozei de YERVOY</b>	
<b>Se va întrerupe temporar doza<sup>a</sup> de YERVOY la pacienții cu următoarele reacții adverse mediate imun. Vezi pct. 4.4 pentru recomandări detaliate privind conduita terapeutică.</b>	
<b><u>Reacții adverse mediate imun ușoare până la moderate</u></b>	<b>Acțiune</b>
<b>Gastrointestinale:</b> Diaree sau colită de severitate moderată, fie necontrolate prin tratament medical fie persistente (5-7 zile) sau recurente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se reține doza până la rezoluția reacției adverse până la grad 1 sau grad 0 (sau revenirea la gradul inițial).</li> <li>2. În cazul în care se obține rezoluția, se reia terapia.<sup>d</sup></li> <li>3. În cazul în care rezoluția nu se obține, se continuă reținerea dozelor până la rezoluție, ulterior se reia administrarea.<sup>d</sup></li> <li>4. Se întrerupe administrarea YERVOY în cazul în care nu se obține rezoluția până la gradul 1 sau gradul 0 sau revenirea la gradul inițial.</li> </ol>
<b>Hepatice:</b> Creștere de grad 2 ale concentrațiilor plasmaticice de AST, ALT sau de bilirubină totală	
<b>Cutanate:</b> Erupții cutanate moderate până la severe (grad 3) <sup>b</sup> sau (grad 2) prurit generalizat/intens indiferent de cauză	
<b>Endocrine:</b> Reacții adverse severe la nivelul glandelor endocrine, cum ar fi hipofizită și tiroidită care nu sunt suficient controlate cu terapie de substituție hormonală sau terapie imunosupresoare în doze mari	
<b>Neurologice:</b> Neuropatie motorie moderată (grad 2) <sup>b</sup> de cauză neexplicată, slăbiciune musculară sau neuropatie senzitivă (care persistă mai mult de 4 zile)	
<b>Alte reacții adverse moderate<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> Nu se recomandă reducerea dozei de YERVOY.

<sup>b</sup> Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer, Versiunea 4.0 (INC-CTCEA v4).

<sup>c</sup> Toate celelalte reacții adverse la nivelul altor sisteme și organe considerate a fi mediate imun trebuie clasificate în conformitate cu CTCEA. Decizia de reținere a unei doze trebuie să se bazeze pe severitate.

<sup>d</sup> Până la administrarea tuturor celor 4 doze sau 16 săptămâni de la prima doză, oricare dintre acestea are loc mai devreme.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea YERVOY la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Foarte puține date sunt disponibile. YERVOY nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 12 ani.

#### *Vârstnici*

Per ansamblu, nu s-au raportat diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și cei mai tineri ( $< 65$  ani). Nu sunt necesare ajustări specifice de doză la acest grup de pacienți.

#### *Insuficiență renală*

Siguranța și eficacitatea YERVOY nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu sunt necesare ajustări specifice de doză la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea YERVOY nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu sunt necesare ajustări specifice de doză la pacienții

cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Administrarea YERVOY se va efectua cu precauție la pacienții cu concentrații plasmatice ale transaminazelor  $\geq 5$  x LSVN sau ale bilirubinei  $> 3$  x LSVN înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

YERVOY se administrează intravenos. Perioada recomandată de administrare a perfuziei este de 90 de minute.

YERVOY poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

YERVOY nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Reacții mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții adverse inflamatorii care sunt rezultatul activității imune crescute sau excesive (reacții adverse mediate imun), corelată cel mai probabil cu mecanismul său de acțiune. Reacțiile adverse mediate imun, care pot fi severe sau care pun viața în pericol, pot apărea la nivelul aparatului digestiv, la nivel hepatic, cutanat, al sistemului nervos, endocrin sau la nivelul altor sisteme și organe. Deși majoritatea reacțiilor adverse mediate imun au apărut în perioada de inducție, s-a raportat și debutul acestora la câteva luni după administrarea ultimei doze de ipilimumab. Cu excepția cazurilor în care se identifică o altă cauză, diareea, creșterea frecvenței scaunelor, scaunele sanguinolente, creșterile valorilor TFH, erupțiile cutanate tranzitorii și endocrinopatia trebuie considerate inflamatorii și corelate cu terapia cu ipilimumab. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat sunt esențiale pentru minimizarea complicațiilor care pun viața în pericol.

Poate fi necesară inițierea corticoterapiei sistemice cu doze mari în asociere sau nu cu o altă terapie imunosupresoare pentru controlul reacțiilor adverse severe mediate imun. Recomandările de tratament specific pentru ipilimumab în cazul apariției reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate în continuare.

##### Reacții gastrointestinale mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții gastrointestinale grave mediate imun. În studiile clinice, s-au raportat cazuri de deces din cauza perforației gastrointestinale (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu de fază 3 la pacienți cu melanom în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) (MDX010-20, vezi pct. 5.1), sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, timpul median până la apariția reacțiilor gastrointestinale mediate imun severe sau letale (grad 3-5) a fost de 8 săptămâni (interval 5 – 13 săptămâni) de la momentul inițierii tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția (definită ca ameliorarea până la grad ușor [grad 1] sau mai redus sau până la gradul inițial de severitate) s-a obținut în majoritatea cazurilor (90%), cu un interval median de la debut până la rezoluție de 4 săptămâni (interval 0,6 – 22 săptămâni).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome gastrointestinale care ar putea fi sugestive pentru colită sau perforație gastro-intestinală mediate imun. Tabloul clinic poate include diaree, creșterea frecvenței defecațiilor, dureri abdominale sau hematochezie, cu sau fără febră. Diareea sau

colita apărute după inițierea terapiei cu ipilimumab trebuie evaluate imediat pentru a exclude cauzele infecțioase sau alte tipuri de cauze. În studiile clinice, colita mediată imun a fost asociată cu apariția semnelor de inflamație a mucoaselor, cu sau fără ulceratii, și infiltrat inflamator compus din limfocite și neutrofile.

Recomandările privind conduita terapeutică în caz de diaree sau colită, se bazează pe severitatea simptomelor (pe baza clasificării gradului de severitate conform INC-CTCEA v4). Pacienții cu diaree ușoară până la moderată (grad 1 sau 2) (o creștere de până la 6 defecații pe zi) sau suspiciune de colită ușoară până la moderată (de exemplu durere abdominală sau scaune sangvinolente) pot continua terapia cu ipilimumab. Se recomandă tratamentul simptomatic (de exemplu loperamidă, substituție volemică) și monitorizarea atentă. În cazul în care simptomele ușoare până la moderate reapar sau persistă timp de 5-7 zile, trebuie reținută doza planificată de ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia (de exemplu prednison 1 mg/kg administrat oral o dată pe zi sau un echivalent). Dacă se obține rezoluția până la gradele 0-1 sau revenirea la gradul inițial, poate fi reluată terapia cu ipilimumab (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu diaree sau colită severă (grad 3 sau 4) (vezi pct. 4.2) și trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doze mari cu administrare intravenoasă. (În studiile clinice, s-a utilizat metilprednisolon 2 mg/kg și zi). După obținerea controlului diareei și al altor simptome, inițierea reducerii dozei de corticosteroid trebuie să se bazeze pe judecata clinică. În studiile clinice, reducerea rapidă a dozelor (într-un interval de timp < 1 lună) a dus la reparația diareei sau colitei la unii pacienți. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor de perforație gastro-intestinală sau de peritonită.

Datele provenite din studii clinice privind conduita terapeutică în cazul diareei sau colitei refractare la corticoterapie sunt limitate. Cu toate acestea, se poate avea în vedere asocierea altui medicament imunosupresor la corticoterapie. În studiile clinice, o singură doză de infliximab 5 mg/kg a fost adăugată în absența contraindicațiilor. Infliximab nu trebuie utilizat în cazul în care se suspectează perforație gastro-intestinală sau sepsis (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru infliximab).

#### Hepatotoxicitate mediată imun

Ipilimumab este asociat cu hepatotoxicitate gravă mediată imun. În studiile clinice, s-a raportat insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, timpul până la apariția hepatotoxicității mediate imun moderată până la severă sau letală (grad 2-5) a variat între 3 și 9 săptămâni după inițierea tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, timpul până la rezoluție a variat între 0,7 și 2 săptămâni.

Concentrațiile plasmatiche ale transaminazelor hepatice și bilirubinei trebuie evaluate înainte de administrarea fiecărei doze de ipilimumab, deoarece modificările incipiente ale valorilor analizelor de laborator pot indica apariția hepatitei mediate imun (vezi pct. 4.2). Valorile crescute ale TFH pot apărea în absența simptomatologiei clinice. Creșterea concentrațiilor plasmatiche ale AST și ALT sau bilirubinei totale trebuie evaluată pentru a se exclude alte cauze de leziuni hepatice, incluzând infecții, progresia tumorii sau efectul medicației concomitente și monitorizată până la rezoluție. Rezultatele biopsiilor hepatice efectuate la pacienții care au prezentat hepatotoxicitate mediată imun au demonstrat semne de inflamație acută (neutrofile, limfocite și macrofage).

În cazul pacienților cu creșteri de gradul 2, a transaminazelor sau a bilirubinei totale, doza planificată de ipilimumab trebuie să se rețină, iar rezultatele TFH trebuie monitorizate până la rezoluție. După îmbunătățire, terapia cu ipilimumab poate fi reluată (vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților cu creșteri de gradul 3 sau 4, a transaminazelor sau de bilirubină totală, tratamentul trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2) și trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doze mari administrată intravenos (de exemplu metilprednisolon 2 mg/kg și zi sau un echivalent). La acești pacienți, rezultatele TFH trebuie monitorizate până la normalizare. După rezoluția

simptomatologiei și îmbunătățirea susținută sau revenirea la valorile inițiale ale TFH, inițierea reducerii dozei de corticosteroizi trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozei trebuie efectuată pe durata a minimum 1 lună. Controlul creșterilor valorilor TFH în timpul perioadei de reducere a dozei se poate efectua prin creșterea dozei de corticosteroid și reducere mai lentă a dozei.

În cazul pacienților cu creșteri semnificative ale TFH refractari la corticoterapie, se poate avea în vedere asocierea la aceasta a altui medicament imunosupresor. În studiile clinice, micofenolat mofetil a fost utilizat la pacienții fără răspuns la corticoterapie sau care au prezentat o creștere a valorilor TFH pe durata perioadei de reducere a dozei de corticosteroid, care nu a răspuns la creșterea dozei de corticosteroid (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru micofenolat mofetil).

#### Reacții adverse cutanate mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții adverse cutanate severe posibil mediate imun. Au fost observate cazuri rare de necroză epidermică toxică (NET) (inclusiv sindromul Steven Johnson), unele cu evoluție letală. În studiile clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață, au fost de asemenea raportate cazuri rare de reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (vezi pct. 4.8).

Sindromul DRESS se manifestă sub forma unei erupții cutanate cu eozinofilie, asociată cu una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: febră, limfadenopatie, edem facial și implicare a organelor interne (hepatică, renală, pulmonară). Sindromul DRESS se poate caracteriza printr-o latență lungă (două până la opt săptămâni) între expunerea la medicament și debutul bolii.

Este necesară prudență atunci când se ia în considerare utilizarea Yervoy la un pacient care a avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în condițiile administrării anterioare a unei terapii imunostimulatoare pentru cancer.

Erupția cutanată și pruritul determinate de ipilimumab au fost predominant ușoare sau moderate (grad 1 sau 2) și au răspuns la tratamentul simptomatic. La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, timpul median până la apariția reacțiilor adverse cutanate moderate până la severe sau letale (grad 2-5) a fost de 3 săptămâni (interval 0,9-16 săptămâni) după inițierea tratamentului. În urma aplicării recomandărilor specificate în protocol privind conduita terapeutică, rezoluția s-a obținut în majoritatea cazurilor (87%), cu un interval median de la debut la rezoluție de 5 săptămâni (interval 0,6-29 săptămâni).

Conduita terapeutică în cazul erupției cutanate și al pruritelui determinate de ipilimumab trebuie să țină cont de gradul de severitate. Pacienții cu erupție cutanată ușoară până la moderată (grad 1 sau 2) pot continua tratamentul cu ipilimumab în condițiile inițierii tratamentului simptomatic (de exemplu antihistaminice). În cazul erupției cutanate tranzitorii ușoare până la moderate sau a pruritelui ușor, care persistă timp de 1 - 2 săptămâni și care nu se ameliorează în urma corticoterapiei topice, trebuie inițiată corticoterapia orală (de exemplu, prednison 1 mg/kg o dată pe zi sau un echivalent).

Pentru pacienții care prezintă o erupție cutanată severă (grad 3), doza planificată de ipilimumab trebuie întreruptă temporar. În cazul în care simptomele inițiale se ameliorează până la stadiu ușor (grad 1) sau se obține rezoluția, terapia cu ipilimumab poate fi reluată (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu erupție cutanată foarte severă (grad 4) sau prurit sever (grad 3) (vezi pct. 4.2) și trebuie să se inițieze imediat corticoterapie sistemică în doze mari administrată intravenos (de exemplu metilprednisolon 2 mg/kg și zi). După obținerea controlului erupției cutanate sau pruritelui, inițierea reducerii dozei de corticosteroid trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozei trebuie să se efectueze pe durata a minimum 1 lună.

#### Reacții neurologice mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții adverse neurologice grave mediate imun. În studiile clinice, a fost raportat sindromul Guillain-Barré letal. S-au raportat și simptome similare miasteniei gravis (vezi

pct. 4.8). Este posibil ca pacienții să se prezinte cu slăbiciune musculară. Poate apărea și neuropatie senzitivă.

Neuropatia motorie de cauză neexplicată, slăbiciunea musculară sau neuropatia senzitivă cu durată > 4 zile trebuie evaluate și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii cum ar fi progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și efectele medicației concomitente. În cazul pacienților cu neuropatie moderată (grad 2) (motorie însoțită sau nu de neuropatie senzitivă) posibil corelată cu ipilimumab, trebuie să se rețină doza planificată. Dacă simptomatologia neurologică revine la nivelul observat inițial, pacientul poate relua administrarea ipilimumab (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu neuropatie senzitivă severă (grad 3 sau 4) în cazul căreia se suspectează o corelație cu ipilimumab (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie tratați conform recomandărilor instituționale privind conduita terapeutică în caz de neuropatie senzitivă și trebuie inițiată imediat corticoterapia administrată intravenos (de exemplu metilprednisolon 2 mg/kg și zi).

Semnele progresive de neuropatie motorie trebuie considerate mediate imun și se va aplica conduita terapeutică corespunzătoare. Ipilimumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu neuropatie motorie severă (grad 3 sau 4) indiferent de cauza acesteia (vezi pct. 4.2).

#### Endocrinopatie mediată imun

Ipilimumab poate determina inflamație la nivelul organelor sistemului endocrin, manifestată prin hipofizită, hipopituitarism, insuficiență suprarenaliană și hipotiroidism (vezi pct. 4.8), iar pacienții se pot prezenta cu simptome nespecifice, care ar putea fi similare altor cauze, precum metastazele cerebrale sau boli subiacente. Tabloul clinic cel mai frecvent include cefalee și fatigabilitate. Simptomele pot include și tulburări ale câmpului vizual, modificări comportamentale, dezechilibre electrolitice și hipotensiune arterială. Trebuie exclusă criza suprarenaliană drept cauză a simptomelor pacientului. Experiența clinică privind endocrinopatia asociată tratamentului cu ipilimumab este limitată.

La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, timpul până la debutul endocrinopatiei mediate imun de la moderată până la foarte severă (grad 2-4) a variat între 7 și aproximativ 20 săptămâni de la inițierea tratamentului. Endocrinopatia mediată imun observată în studiile clinice a fost în general controlată cu terapie imunosupresoare și terapie de substituție hormonală.

În cazul în care există semne de criză suprarenaliană cum ar fi deshidratare severă, hipotensiune arterială sau șoc, se recomandă administrarea imediată de corticosteroizi intravenos cu acțiune mineralocorticoidă, iar pacientul trebuie evaluat pentru a se depista prezența sepsisului sau infecțiilor. În cazul în care există semne de insuficiență suprarenaliană, însă pacientul nu este în criză suprarenaliană, trebuie să fie avute în vedere investigații suplimentare, inclusiv evaluări de laborator și imagistice. Evaluarea rezultatelor analizelor de laborator pentru evaluarea funcției endocrine poate fi efectuată înainte de inițierea corticoterapiei. În cazul constatării unor anomalii ale investigațiilor imagistice ale glandei pituitare sau ale analizelor de laborator ale funcției endocrine, se recomandă un ciclu terapeutic scurt cu corticosteroizi în doză mare (de exemplu dexametazonă 4 mg la fiecare 6 ore sau un echivalent) pentru tratamentul inflamației glandei implicate, iar doza planificată de ipilimumab trebuie reținută (vezi pct. 4.2). În prezent, nu se cunoaște dacă terapia cu corticosteroizi determină regresia disfuncției glandulare. Trebuie inițiată și terapia de substituție hormonală adecvată. Poate fi necesară terapie de substituție hormonală pe termen lung.

După obținerea controlului simptomatologiei sau anomaliilor analizelor de laborator și a îmbunătățirii evidente a statusului general al pacientului, tratamentul cu ipilimumab poate fi reluat și inițierea reducerii dozei de corticosteroizi trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozelor trebuie să se efectueze timp de minimum 1 lună.



### Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse suplimentare suspectate a fi mediate imun au fost raportate la pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20: uveită, eozinofilie, creșterea concentrației plasmatică a lipazei și glomerulonefrită. În plus, irita, anemia hemolitică, creșterea concentrației plasmatică a amilazelor, insuficiența multiplă de organ și pneumonita au fost raportate la pacienții sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg + vaccin polipeptidic tip gp100 în studiul MDX010-20. După punerea pe piață au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (vezi pct. 4.8).

În cazul în care sunt severe (grad 3 sau 4), aceste reacții pot necesita inițierea imediată a corticoterapiei sistemice în doze mari și întreruperea administrării ipilimumab (vezi pct. 4.2). În cazul uveitei, iritei sau episcleritei asociate cu ipilimumab, corticoterapia topică sub formă de picături oftalmice trebuie avută în vedere conform indicațiilor medicale.

### Histiocitoza hematofagică

S-a raportat histiocitoză hematofagică în legătură cu tratamentul cu ipilimumab. Reacția adversă a răspuns cel mai bine la tratamentul cu corticosteroizi. În majoritatea cazurilor raportate, a avut loc administrarea unei terapii, anterior sau concomitent, cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1. Se recomandă precauție atunci când ipilimumab se administrează după sau în asociere cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1.

### Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu melanom ocular, melanom primar la nivelul SNC și pacienții cu metastaze cerebrale active nu au fost incluși în studiul MDX010-20 (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular nu au fost incluși în studiul clinic CA184-169. Cu toate acestea, pacienții cu metastaze cerebrale au fost incluși în acest studiu dacă nu au prezentat simptome neurologice ale leziunilor cerebrale metastatice și dacă nu au necesitat sau nu au primit terapie sistemică cu corticosteroizi timp de 10 zile înainte de începerea tratamentului cu ipilimumab (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular, metastaze cerebrale active și care au primit terapie anterioară cu ipilimumab nu au fost incluși în studiul CA184070 efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular, metastaze cerebrale active și care au primit terapie anterioară cu terapie țintită anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 sau anti-CD137 nu au fost incluși în studiul CA184178 efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

### Reacții asociate administrării în perfuzie

În studiile clinice, s-au raportat cazuri izolate de reacții severe asociate administrării în perfuzie. În cazul apariției unei reacții adverse severe asociate perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu ipilimumab și se va administra terapie medicamentoasă adecvată. Pacienții cu reacții asociate administrării în perfuzie, ușoare sau moderate, pot primi ipilimumab sub monitorizare atentă. Premedicația cu medicamente antipiretice și antihistaminice poate fi luată în considerare.

### Pacienți cu boli autoimune

Pacienții cu antecedente de boli autoimune (altele decât vitiligo și cu deficite endocrine adecvat controlate, precum hipotiroidismul), inclusiv cei care necesită terapie imunosupresoare sistemică pentru bolile auto-imune active preexistente sau pentru menținerea grefei în transplantul de organ, nu au fost evaluați în studiile clinice. Ipilimumab este un stimulator al limfocitelor T care mediază răspunsul imun (vezi pct. 5.1) și poate interfera cu terapia imunosupresoare, ducând la exacerbarea afecțiunii subiacente sau la creșterea riscului de rejet al grefei. Administrarea ipilimumab trebuie evitată la pacienții cu boli auto-imune active severe în care activarea imună suplimentară se asociază

cu potențial iminent de a pune viața în pericol. La alți pacienți cu antecedente de boli autoimune, ipilimumab trebuie utilizat cu precauție după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu în mod individual.

#### Pacienți cu dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

#### Administrare concomitentă cu vemurafenib

Într-un studiu de fază 1, s-au raportat creșteri asimptomatice, de grad 3, ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSVN) și bilirubinei (bilirubina totală > 3 x LSVN) la administrarea concomitentă de ipilimumab (3 mg/kg) și vemurafenib (960 mg de două ori pe zi sau 720 mg de două ori pe zi). Pe baza acestor date preliminare, administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib nu este recomandată.

#### Administrare secvențială cu vemurafenib

În cadrul unui studiu clinic de fază 2, tratamentul secvențial cu vemurafenib urmat de ipilimumab 10 mg/kg la pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF, a arătat o incidență mai mare a reacțiilor adverse la nivelul pielii cu grad 3+, decât cu ipilimumab în monoterapie. Se recomandă precauție atunci când ipilimumab este administrat în urma vemurafenibului.

### **Copii și adolescenți**

Sunt disponibile date limitate privind siguranța, dar nu și siguranța pe termen lung, a utilizării ipilimumab la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste.

Este disponibil doar un volum limitat de date pentru copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Prin urmare, ipilimumab nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Înainte de a iniția tratamentul cu ipilimumab în monoterapie la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, este recomandat ca medicii să evalueze atent fiecare pacient, luând în considerare datele limitate disponibile, beneficiile observate și efectele toxice ale ipilimumab administrat în monoterapie la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Ipilimumab este un anticorp monoclonal uman nemetabolizat pe calea sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP) sau a altor enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Un studiu, la adulți, privind interacțiunile medicamentoase ale ipilimumab administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie (dacarbazină sau paclitaxel/carboplatină) a fost realizat pentru evaluarea interacțiunilor cu izoenzimele CYP (în special CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 și CYP3A4) la pacienți cu melanom în stadii avansate netratați anterior. Nu au fost observate interacțiuni medicamentoase farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între ipilimumab și paclitaxel/carboplatină, dacarbazină sau metabolitul său, 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC).

#### Alte forme de interacțiune

##### Corticosteroizi

Administrarea corticoterapiei sistemice înainte de inițierea terapiei cu ipilimumab trebuie evitată din cauza potențialului de interacțiune cu activitatea și eficacitatea farmacodinamică a acestuia din urmă. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică sau terapia cu alte imunosupresoare poate fi utilizată după inițierea ipilimumab pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun. Utilizarea corticoterapiei sistemice după inițierea terapiei cu ipilimumab nu pare să diminueze eficacitatea ipilimumab.

### Anticoagulante

Se știe că administrarea anticoagulantelor crește riscul de hemoragie digestivă. Deoarece hemoragia digestivă este o reacție adversă asociată terapiei cu ipilimumab (vezi pct. 4.8), pacienții care necesită terapie anticoagulantă concomitentă trebuie monitorizați cu strictețe.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date privind utilizarea ipilimumab la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). IgG1 umană traversează bariera placentară. Nu se cunoaște riscul potențial al tratamentului asupra dezvoltării fetale. YERVOY nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazurilor în care beneficiile clinice depășesc riscul potențial.

### Alăptarea

S-a demonstrat că ipilimumab este prezent în concentrații foarte mici în laptele maimuțelor cynomolgus tratate în timpul gestației. Nu se cunoaște dacă ipilimumab se excretă în laptele uman. Excreția IgG în laptele uman este în general limitată și IgG au o biodisponibilitate orală redusă. Nu se așteaptă expunere sistemică semnificativă a sugarului și nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Cu toate acestea, din cauza potențialului de a determina reacții adverse la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu YERVOY având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua efectul ipilimumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul ipilimumab asupra fertilității la femei și bărbați.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

YERVOY are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza reacțiilor adverse potențiale cum ar fi fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până au certitudinea că ipilimumab nu are un impact nociv.

## **4.8 Reacții adverse**

### a. Rezumatul profilului de siguranță

Ipilimumab a fost administrat la aproximativ 10000 pacienți într-un program clinic care a evaluat utilizarea acestuia cu doze și tipuri tumorale diferite. Cu excepția cazurilor în care se specifică altfel, datele prezentate mai jos redau expunerea la ipilimumab în doză de 3 mg/kg folosită în studiile clinice la pacienți cu melanom. În studiul de fază 3 MDX010-20, (vezi pct. 5.1), pacienților li s-a administrat un număr median de 4 doze (interval 1-4).

Ipilimumab este cel mai frecvent asociat cu reacții adverse care sunt rezultatul activității imune crescute sau excesive. Majoritatea acestora, inclusiv reacțiile severe, au dispărut după inițierea terapiei medicamentoase adecvate sau după oprirea administrării ipilimumab (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun).

La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$  dintre pacienți) au fost diaree, erupții cutanate

tranzitorii, prurit, fatigabilitate, greață, vărsături, reducerea apetitului alimentar și dureri abdominale. Majoritatea au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Terapia cu ipilimumab a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 10% dintre pacienți.

#### b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la pacienți cu melanom în stadii avansate aflați sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în studiile clinice (n=767) sunt prezentate în tabelul 2.

Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoașcută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Ratele reacțiilor adverse mediate imun la pacienții HLA-A2\*0201 pozitivi tratați cu ipilimumab în studiul MDX010-20 au fost similare celor observate în programul clinic general.

Profilul de siguranță al ipilimumab 3 mg/kg la pacienții netratați anterior cu chimioterapie, stabilit pe baza datelor colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 (N= 75; tratați), la pacienții netratați anterior din două studii observaționale retrospective (N= 273 și N= 157), și în CA184-169 (N=362) a fost similar celui stabilit celui de la pacienții tratați anterior cu melanom în stadii avansate.

<b>Tabelul 2: Reacții adverse observate la pacienții cu melanom în stadii avansate la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg (n=767)<sup>a</sup></b>	
<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	sepsis <sup>b</sup> , șoc septic <sup>b</sup> , infecții urinare, infecții de tract respirator
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Frecvente	durere tumorală
Mai puțin frecvente	sindrom paraneoplazic
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	anemie, limfopenie
Mai puțin frecvente	anemie hemolitică <sup>b</sup> , trombocitopenie, eozinofilie, neutropenie
Cu frecvență necunoașcută	histiocitoza hematofagică <sup>c</sup>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Foarte rare	reație anafilactică
<b>Tulburări endocrine</b>	
Frecvente	hipopituitarism (inclusiv hipofizită) <sup>c</sup> , hipotiroidism <sup>c</sup>
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenaliană <sup>c</sup> , insuficiență corticosuprarenaliană secundară <sup>d</sup> , hipertiroidism <sup>c</sup> , hipogonadism
Rare	tiroidită auto-imună <sup>d</sup> , tiroidită <sup>d</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	reducerea apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare, hipokaliemie
Mai puțin frecvente	hiponatremie, alcaloză, hipofosfatemie, sindrom de liză tumorală, hipocalcemie <sup>d</sup>
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	stare de confuzie
Mai puțin frecvente	modificarea statusului mental, depresie, reducerea libidoului
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	neuropatie senzitivă periferică, amețeli, cefalee, letargie
Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré <sup>b,c</sup> , meningită (aseptică), neuropatie centrală autoimună (encefalită) <sup>d</sup> , sincopă, neuropatie craniană, edem cerebral, neuropatie periferică, ataxie, tremor, mioclonie, disartrie
Rare	miastenia gravis <sup>d</sup>
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	vedere încețoșată, dureri oculare
Mai puțin frecvente	uveită <sup>c</sup> , hemoragie în corpul vitros, irită <sup>c</sup> , edeme oculare <sup>d</sup> , blefarită <sup>d</sup> , reducerea acuității vizuale, senzație de corp străin la nivel ocular, conjunctivită
Rare	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada <sup>c</sup>
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	aritmii, fibrilație atrială
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	hipotensiune arterială, eritem facial tranzitor, bufeuri
Mai puțin frecvente	vasculită, angiopatie <sup>b</sup> , ischemie periferică, hipotensiune arterială ortostatică
Rare	arterită temporală <sup>d</sup>

<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută <sup>b</sup> , infiltrat pulmonar, edem pulmonar, pneumonită, rinită alergică
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Foarte frecvente	diaree <sup>c</sup> , vărsături, greață
Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, colită <sup>b,c</sup> , constipație, boală de reflux gastroesofagian, dureri abdominale, inflamație a mucoaselor <sup>d</sup>
Mai puțin frecvente	perforație gastrointestinală <sup>b,c</sup> , perforație la nivelul intestinului gros <sup>b,c</sup> , perforație intestinală <sup>b,c</sup> , peritonită <sup>b</sup> , gastroenterită, diverticulită, pancreatită, enterocolită, ulcer gastric, ulcerații la nivelul intestinului gros, esofagită, ileus <sup>d</sup>
Rare	proctită <sup>d</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	anomalii ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente	insuficiență hepatică <sup>b,c</sup> , hepatită, hepatomegalie, icter

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii <sup>c</sup> , prurit <sup>c</sup>
Frecvente	dermatită, eritem, vitiligo, urticarie, eczemă <sup>d</sup> , alopecie, transpirații nocturne, xerodermie
Mai puțin frecvente	necroliză epidermică toxică <sup>b,c</sup> , vasculită leucocitoclastică, descumare a pielii, modificări ale culorii părului <sup>d</sup>
Rare	eritem polimorf <sup>d</sup> , psoriazis <sup>d</sup> , reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) <sup>d</sup>
Cu frecvență necunoașcută	pemfigoidul
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	artralgii, mialgii, durere musculo-scheletică, spasme musculare
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miozită <sup>d</sup> , artrită, slăbiciune musculară <sup>d</sup>
Rare	polimiozită <sup>d</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	insuficiență renală <sup>b</sup> , glomerulonefrită <sup>c</sup> , nefrită auto-imună <sup>d</sup> , acidoză tubulară renală, hematurie <sup>d</sup>
Rare	proteinurie <sup>d</sup>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Mai puțin frecvente	amenoree
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate, reacții la locul administrării perfuziei, pirexie
Frecvente	frisoane, astenie, edeme, durere, afecțiuni asemănătoare gripei <sup>d</sup>
Mai puțin frecvente	insuficiență multiplă de organ <sup>b,c</sup> , sindrom de răspuns inflamator sistemic <sup>d</sup> , reacții asociate administrării perfuziei
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	creșterea concentrației plasmatice a alanin-aminotransferazei <sup>c</sup> , creșterea concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei <sup>c</sup> , creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline <sup>d</sup> , creșterea concentrației bilirubinei sanguine, scădere în greutate
Mai puțin frecvente	creșterea concentrației plasmatice a gama-glutamilttransferazei <sup>d</sup> , creșterea concentrației creatininei sanguine, creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană, reducerea concentrației plasmatice de cortizol, reducerea concentrației plasmatice de corticotropină, creșterea concentrației plasmatice a lipazei <sup>c</sup> , creșterea concentrației plasmatice a amilazei <sup>c</sup> , anticorpi antinucleari pozitivi <sup>d</sup> , reducerea concentrației plasmatice de testosteron
Rare	reducerea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană <sup>d</sup> , reducerea concentrației plasmatice a tiroxinei <sup>d</sup> , concentrații plasmatice anormale de prolactină <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Frecvențele au la bază datele colectate din 9 studii clinice care au cercetat ipilimumab în doză de 3 mg/kg în melanom

<sup>b</sup> Inclusiv cu rezultat letal

<sup>c</sup> Informații suplimentare privind aceste reacții adverse cu potențial inflamator sunt oferite în "Descrierea unor reacții adverse selectate" și la pct. 4.4. Datele prezentate la aceste puncte redau în principal experiența provenită dintr-un studiu de fază 3, MDX010-20.

<sup>d</sup> Pentru stabilirea frecvenței, au fost incluse date din afara celor 9 studii clinice finalizate la pacienți cu melanom.

<sup>e</sup> Eveniment apărut după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Reacțiile adverse suplimentare care nu sunt prezentate în tabelul 2 au fost raportate la pacienții la care s-au administrat alte doze (fie < sau > 3 mg/kg) de ipilimumab în studiile clinice la pacienți cu melanom. Aceste reacții suplimentare au prezentat o frecvență <1% cu excepția cazurilor în care se specifică altfel: meningism, miocardită, revărsat pericardic, cardiomiopatie, hepatită auto-imună, eritem nodos, pancreatită auto-imună, hiperpituitarism, hipoparatiroidism, peritonită infecțioasă, episclerită, sclerită, fenomen Raynaud, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, sindrom de

eliberare de citokine, sarcoidoză, reducerea concentrației plasmatică a gonadotropinei, leucopenie, policitemie, limfocitoză, miozită oculară și hipoacuzie neurosenzorială.

Profilul general de siguranță al ipilimumab 3 mg/kg în studiul clinic CA184-169 (N=362) a fost în concordanță cu cel pentru ipilimumab la pacienții tratați anterior pentru melanom avansat.

#### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cu excepția cazurilor în care se indică altfel, datele pentru următoarele reacții adverse selectate provin de la pacienții care au primit fie ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie (n=131) fie ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100 (n=380) într-un studiu de fază 3 la pacienți cu melanom în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) (MDX010-20, vezi pct. 5.1). Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.4.

#### Reacții gastrointestinale mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții gastrointestinale grave mediate imun. Decese datorate perforației gastrointestinale au fost raportate la <1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100.

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, diareea și colita de orice grad de severitate au fost raportate cu o frecvență de 27% și, respectiv, 8%. Frecvența, atât pentru diareea severă (grad 3 sau 4), cât și pentru colita severă (grad 3 sau 4), a fost de 5%. Timpul median până la apariția reacțiilor gastrointestinale severe sau letale mediate imun (grad 3 - 5) a fost de 8 săptămâni (interval 5 - 13 săptămâni) după inițierea tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția (definită ca ameliorarea până la stadiu ușor [grad 1] sau mai redus sau până la gradul inițial de severitate) a avut loc în majoritatea cazurilor (90%), cu un timp median de la debut până la rezoluție de 4 săptămâni (interval 0,6 - 22 săptămâni). În studiile clinice, colita mediata imun a fost asociată cu semne de inflamație a mucoaselor, cu sau fără ulceratii, și cu infiltrat inflamator compus din limfocite și neutrofile.

#### Hepatotoxicitate mediată imun

Ipilimumab este asociat cu hepatotoxicitate gravă mediată imun. Insuficiența hepatică letală a fost raportată la <1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatică de AST și ALT de orice grad de severitate au fost raportate la 1% și respectiv 2% dintre pacienți. Nu s-au raportat creșteri severe (grad 3 sau 4) ale AST sau ALT. Timpul până la apariția hepatotoxicității mediate imun moderată până la severă sau letală (grad 2 - 5) a variat de la 3 la 9 săptămâni după inițierea tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, timpul până la rezoluție a variat între 0,7 și 2 săptămâni. În studiile clinice, biopsiile hepatice efectuate la pacienți care au prezentat hepatotoxicitate mediată imun au demonstrat semne de inflamație acută (neutrofile, limfocite și macrofage).

La pacienții tratați cu ipilimumab în doză mai mare decât cea recomandată în asociere cu dacarbazină, hepatotoxicitatea mediată imun a apărut mai frecvent decât la pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie.

#### Reacții adverse cutanate mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții adverse cutanate grave posibil mediate imun. Necroliza epidermică toxică letală (incluzând SSJ) a fost raportată la <1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab în asociere cu gp100 (vezi pct. 5.1). Rareori a fost raportată reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) la ipilimumab în cadrul studiilor clinice și pe durata utilizării după punerea pe piață. Au fost raportate cazuri de incidente de pemfigoid în timpul utilizării după punerea pe piață.

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, erupțiile cutanate tranzitorii și pruritul de orice grad de severitate au fost raportate fiecare la 26% dintre pacienți. Erupțiile cutanate și pruritul induse de ipilimumab au fost predominant ușoare (grad 1) sau moderate (grad 2) și au răspuns la tratamentul simptomatic. Timpul median până la apariția reacțiilor adverse cutanate moderate până la severe sau



letale (grad 2 - 5) a fost de 3 săptămâni după inițierea tratamentului (interval 0,9 - 16 săptămâni). În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția s-a obținut în majoritatea cazurilor (87%), cu un interval median de timp de la debut la rezoluție de 5 săptămâni (interval 0,6-29 săptămâni).

#### Reacții adverse neurologice mediate imun

Ipilimumab este asociat cu reacții neurologice grave mediate imun. Sindromul Guillain-Barré letal a fost raportat la <1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100. Au fost raportate de asemenea simptome similare miasteniei gravis la <1% dintre pacienții tratați cu doze mai mari de ipilimumab în studiile clinice.

#### Endocrinopatie mediată imun

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, hipopituitarismul de orice grad de severitate a fost raportat la 4% dintre pacienți. Insuficiența suprarenaliană, hipertiroidismul și hipotiroidismul de orice grad de severitate au fost raportate fiecare la 2% dintre pacienți. Hipopituitarismul sever (grad 3 sau 4) a fost raportat la 3% dintre pacienți. Nu s-au raportat cazuri severe sau foarte severe (grad 3 sau 4) de insuficiență suprarenaliană, hipertiroidism sau hipotiroidism. Timpul până la apariția endocrinopatiei mediate imun de la moderată până la foarte severă (grad 2 - 4) a variat de la 7 la aproximativ 20 de săptămâni de la inițierea tratamentului. Endocrinopatia mediată imun observată în studiile clinice a fost în general controlată prin terapie de substituție hormonală.

#### Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse suplimentare suspectate a fi mediate imun au fost raportate la <2% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie: uveită, eozinofilie, creșterea concentrației plasmatice a lipazei și glomerulonefrită. În plus, s-a raportat iritație, anemie hemolitică, creșterea concentrației plasmatice a amilazelor, insuficiență multiplă de organ și pneumonie la pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu vaccinul polipeptidic gp100.

#### d. Copii și adolescenți

Nu au fost raportate reacții adverse noi asociate cu medicamentul la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste.

În studiul CA184070 nu au fost raportate reacții adverse mediate imun (RAmi) cu grad de severitate  $\geq 3$  pentru singurul pacient cu vârsta de 12 ani care a fost tratat cu ipilimumab 3 mg/kg. Doi (25,0%) din 8 pacienți tratați cu doze de 5 mg/kg și 1 (11,1%) din 9 pacienți tratați cu doze de 10 mg/kg au raportat evenimente de grad 3-4. Niciunul dintre evenimente nu a fost letal. Tipurile de RAmi au fost concordante cu cele observate la adulți, cel mai frecvent raportate RAmi la nivelul tuturor grupurilor fiind din categoriile evenimentelor gastrointestinale (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] și 44,4% [10 mg/kg]), ale funcției hepatice (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) și la nivel cutanat (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). În acest studiu nu s-au înregistrat RAmi noi sau neașteptate. Nu s-au remarcat diferențe în spectrul RAmi raportate la adulți și la copii și adolescenți.

În cadrul studiului CA184178 nu au fost observate RAmi noi sau neașteptate, iar RAmi observate au fost similare ca frecvență, intensitate și localizare la nivelul organelor cu cele raportate în studiile derulate la adulți. Doi pacienți din grupul tratat cu doze de 10 mg/kg au manifestat în timpul studiului RAmi de natură endocrină constând din hiperglicemie de grad 1 și, respectiv, grad 3. Nu au mai fost raportate alte anomalii endocrine.

În tabelul 3 sunt prezentate sumarizat evenimentele adverse raportate la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, precum și la adulți.

**Tabelul 3: Rezumatul evenimentelor adverse după administrarea a până la patru doze de 3, 5 și 10 mg/kg, Toți pacienții tratați**

	Numărul pacienților (%)							
	Vârsta ≥12 până la 21 ani			Vârsta de 12 până la 18 ani		Adulți		
	Tumori solide de tipul melanomului sau de alt tip decât melanomul, în stadiu avansat			Melanom avansat		Melanom avansat		
	CA184070			CA184178		CA184004/022cumulate	CA184004/007/008/022 cumulate	
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
<b>Totalitatea deceselor, n (%)</b>	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)	
<b>Decese corelate tratamentului, n (%)</b>	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)	
<b>EAG, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)	
<b>EAG, asociate cu medicamentul, n (%)</b>	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)	
<b>EA care au condus la întreruperea tratamentului de studiu, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)	
<b>EA asociate medicamentului care au condus la întreruperea tratamentului de studiu, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)	
<b>RAmi, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)	
<b>EA, n (%)</b>	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)	
<b>EA asociate cu medicamentul, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)	

MedDRA v.17.0 pentru studiul CA184070, v.19.0 pentru studiul CA184178 și V.12.1 pentru studiile cumulate privind siguranța efectuate la adulți. NE = neevaluate

Pentru adulți, decesele raportate din acest tabel sunt decese survenite în decurs de 70 de zile de la administrarea ultimei doze, indiferent de relația de cauzalitate. Decesele raportate pentru copii și adolescenți sunt evenimente survenite în timpul studiului, în decurs de 30 de zile de la administrarea ultimei doze, cu excepția celor din rubrica „Totalitatea deceselor”, care au fost evenimente survenite la >30 zile după administrarea ultimei doze. În studiul CA184178, decesele au fost raportate la cel puțin 90 de zile de la administrarea ultimei doze.

Atribuirea evenimentelor tratamentului cu ipilimumab a fost raportată ca posibilă, probabilă, certă sau nedeterminată în studiul CA184178 și studiile cumulate privind siguranța efectuate la adulți, iar în studiul CA184070 evenimentele au fost raportate ca fiind corelate sau în relație nedeterminată cu ipilimumab.

Abrevieri: EAG = evenimente adverse grave; EA = evenimente adverse; RAmi = evenimente adverse mediate imun

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

#### 4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de ipilimumab nu a fost determinată. În studiile clinice, pacienții au primit până la 20 mg/kg fără a se observa efecte toxice.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele sau simptomele de reacții adverse și se va iniția tratamentul simptomatic adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC11.

#### Mecanism de acțiune

Antigenul-4 al limfocitelor T citotoxice (CTLA-4) este un reglator cheie al activității limfocitelor T. Ipilimumab este un inhibitor al punctului de control al CTLA-4 care blochează semnalele inhibitorii ale limfocitelor T induse pe calea CTLA-4, ducând la creșterea numărului de celule T efectoare reactive care se mobilizează pentru declanșarea un atac imun direct al limfocitelor T împotriva celulelor tumorale. De asemenea, blocada CTLA-4 poate scădea funcția celulelor T reglatoare, ceea ce poate contribui la un răspuns imun antitumoral. Ipilimumab poate epuiza selectiv celulele T reglatoare la nivelul tumorii, ducând la o creștere a raportului celule T efectoare intratumorale/celule T reglatoare, care conduce la apoptoza celulelor tumorale.

#### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu melanom tratați cu ipilimumab, numărul mediu absolut de limfocite (NAL) în sângele periferic a crescut pe durata perioadei de inducție a dozei. În studiile de fază 2, această creștere a fost dependentă de doză. În studiul MDX010-20 (vezi pct. 5.1), ipilimumab în doză de 3 mg/kg cu sau fără gp100 a determinat creșterea NAL pe durata perioadei de inducție, însă nu s-a observat nicio modificare semnificativă a NAL în grupul de control alcătuit din pacienți care au primit doar vaccin polipeptidic gp100 pentru investigație clinică.

În probele de sânge periferic de la pacienții cu melanom, o creștere medie a proporției de limfocite T HLA-DR+ CD4+ și CD8+ activate a fost observată după tratamentul cu ipilimumab, în concordanță cu mecanismul de acțiune al acestuia. S-a observat o creștere medie a proporției de limfocite T centrale cu memorie (CCR7+ CD45RA-) CD4+ și CD8+ și o creștere medie mai redusă, însă semnificativă, a proporției de limfocite T efectorii cu memorie (CCR7- CD45RA-) CD8+ după tratamentul cu ipilimumab.

#### Imunogenitate

Mai puțin de 3% dintre pacienții cu melanom în stadii avansate sub tratament cu ipilimumab în studiile clinice de fază 2 și 3 au dezvoltat anticorpi anti-ipilimumab. Niciunul nu a prezentat hipersensibilitate sau reacții anafilactice corelate cu administrarea în perfuzie sau în timpul și imediat după administrarea în perfuzie. Nu s-au detectat anticorpi neutralizanți anti-ipilimumab. În general, nu s-a observat nicio asociere clară între apariția de anticorpi și reacțiile adverse.

#### Studii clinice

Avantajul privind supraviețuirea generală (SG) în cazul ipilimumab în doza recomandată de 3 mg/kg la pacienții cu melanom în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) tratați anterior a fost demonstrat într-un studiu de fază 3 (MDX010-20). Pacienții cu melanom ocular, melanom primar la nivelul SNC, pacienții cu metastaze cerebrale active, cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cu hepatită B și hepatită C nu au fost incluși în studiul clinic MDX010-20. Studiile clinice nu au înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG >1 și melanom la nivelul mucoaselor. Pacienții fără metastaze hepatice cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a AST > 2,5 x LSVN, pacienții cu metastaze hepatice cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a AST > 5 x LSVN și pacienții cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a bilirubinei totale  $\geq 3$  x LSVN au fost de asemenea excluși.

Pentru pacienții cu antecedente de boli autoimune, vezi, de asemenea, pct. 4.4.

### MDX010-20

Un studiu de fază 3, dublu-orb a înrolat pacienți cu melanom în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) la care s-au administrat anterior regimuri terapeutice care incluseră unul sau mai multe dintre următoarele medicamente: IL-2, dacarbazină, temozolomidă, fotemustină sau carboplatină. Pacienții au fost randomizați în raport 3:1:1 pentru a primi ipilimumab 3 mg/kg + un vaccin investigational polipeptidic gp100 (gp100), ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie sau doar gp100. Toți pacienții aveau tipul HLA-A2\*0201; acest tip HLA permite prezentarea antigenică imună a gp100. Pacienții au fost înrolați indiferent de statutul inițial al mutației BRAF. Pacienții au primit ipilimumab la fiecare 3 săptămâni, în 4 doze în funcție de tolerabilitate (terapie de inducție). Pacienții care au prezentat creștere a încărcăturii tumorale evidentă înainte de finalizarea perioadei de inducție au continuat terapia de inducție în funcție de tolerabilitate în cazul în care au avut scor de performanță adecvat. Evaluarea răspunsului tumoral la terapia cu ipilimumab a fost efectuată la aproximativ săptămâna 12, după finalizarea terapiei de inducție. Tratamentul suplimentar cu ipilimumab (a doua cură de tratament) a fost oferit pacienților cu BP după obținerea unui răspuns clinic inițial (RP sau RC) sau după BS (conform criteriilor OMS modificate) > 3 luni după prima evaluare tumorală. Criteriul final principal al studiului a fost reprezentat de SG în grupul la care s-a administrat ipilimumab+ gp100 comparativ cu cel la care s-a administrat gp100. Cele mai importante criterii finale secundare ale studiului au fost SG în grupul la care s-a administrat ipilimumab+ gp100 comparativ cu cel la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie și în grupul la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie comparativ cu grupul la care s-a administrat gp100.

În total, au fost randomizați 676 pacienți: 137 în grupul la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie, 403 în grupul la care s-a administrat ipilimumab + gp100 și 136 în cel la care s-a administrat doar gp100. La majoritatea s-au administrat toate cele 4 doze în perioada de inducție. La treizeci și doi de pacienți s-a administrat a doua cură de tratament: 8 în grupul tratat cu ipilimumab în monoterapie, 23 în grupul tratat cu ipilimumab + gp100 și 1 în grupul tratat cu gp100. Durata perioadei de urmărire a atins limita maximă de 55 luni. Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupuri. Vârsta mediană a fost de 57 de ani. Majoritatea pacienților (71-73%) au avut boală stadiul M1c și 37-40% dintre pacienți au prezentat nivel crescut al lactat dehidrogenazei (LDH) la înrolare. Un număr total de 77 pacienți au avut în antecedente metastaze cerebrale pentru care au primit anterior tratament.

Regimurile terapeutice care au inclus ipilimumab au demonstrat un avantaj semnificativ statistic față de grupul control la care s-a administrat gp100 în ceea ce privește SG. Valoarea riscului relativ (RR) pentru a compara SG între grupul tratat cu ipilimumab în monoterapie și grupul tratat cu gp100 a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Într-o analiză de subgrup, beneficiul observat privind SG a fost consecvent în majoritatea subgrupurilor de pacienți (stadiul M [metastaze], înaintea tratamentului cu interleukina-2, valoarea inițială a LDH, vârstă, sex și tipul și numărul de terapii anterioare). Cu toate acestea, pentru femeile cu vârsta peste 50 ani, datele care susțin beneficiul tratamentului cu ipilimumab asupra SG au fost limitate. Deoarece analiza subgrupurilor include numai un număr mic de pacienți, nu sunt relevante concluzii definitive din aceste date.

Rata mediană și cea estimată a SG la 1 an și la 2 ani sunt prezentate în tabelul 4.

<b>Tabelul 4:</b>		<b>Supraviețuirea generală în studiul MDX010-20</b>	
		<b>Ipilimumab 3 mg/kg n= 137</b>	<b>gp100<sup>a</sup> n= 136</b>
Mediană Luni (ÎI 95%)		10 luni (8,0, 13,8)	6 luni (5,5, 8,7)
SG la 1 an	% (ÎI 95%)	46% (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
SG la 2 ani	% (ÎI 95%)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

<sup>a</sup> vaccinul polipeptidic gp100 este un produs de control experimental.

În grupul aflat sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, SG mediană a fost de 22 de luni și 8 luni pentru pacienții cu BS și respectiv BP. La momentul efectuării acestei analize nu se obținuseră valorile mediane pentru pacienții cu RC sau RP.

Pentru pacienții care au necesitat a doua cură de tratament, RRTO a fost de 38% (3/8 pacienți) în grupul aflat sub tratament cu ipilimumab în monoterapie și 0% în grupul aflat sub tratament cu gp100. Rata de control a bolii (RCB) (definită ca RC+RP+BS) a fost de 75% (6/8 pacienți) și respectiv 0%. Din cauza numărului limitat de pacienți incluși în aceste analize, nu pot fi trase concluzii definitive privind eficacitatea celei de a doua cure de tratament cu ipilimumab.

Apariția sau menținerea activității clinice după tratamentul cu ipilimumab a fost similară în prezența sau absența administrării corticoterapiei sistemice.

#### CA184-169

Un studiu de fază 3, dublu-orb, a inclus pacienți cu melanom Stadiu III sau Stadiu IV nerezecabil, tratat anterior sau netratați. Un total de 727 pacienți au fost randomizați, 362 pentru a li se administra ipilimumab 3 mg/kg și 365 pentru a li se administra ipilimumab 10 mg/kg la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze. În grupul cu ipilimumab de 10 mg/kg, valoarea mediană a SG (ÎI 95%) a fost de 16 luni (11,63, 17,84), iar în grupul cu ipilimumab de 3 mg/kg, mediana SG (ÎI 95%) a fost de 12 luni (9,86, 13,27). Supraviețuirea globală în comparație cu grupurile de Ipilimumab 10 mg/kg și 3 mg/kg a arătat RR = 0,84 (ÎI 95%: 0,70, 0,99, valoare P = 0,04). Nu s-a observat o diferență statistic semnificativă în supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) între grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg. (RR 0,89 cu un ÎI 95% de 0,76, 1,04 și valoarea logaritmică a testului P=0,1548). RRTO a fost similar în cazul grupelor de 10 mg/kg și 3 mg/kg. RRTO în grupa de 10 mg/kg a fost de 15,3% (ÎI 95%: 11,8, 19,5) și în grupul de 3 mg/kg a fost de 12,2% (ÎI 95%: 9,0, 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg a fost asociat cu rate mai mari de evenimente adverse comparativ cu doza de 3 mg/kg. Frecvențele reacțiilor adverse grave la grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg au fost de 37% și 18%, cele mai frecvente 3 reacții adverse grave fiind diareea (10,7% vs 5,5%), colita (8,0% vs 3,0%) și hipofizită (4,4% față de 1,9%). Evenimentele adverse care au determinat la întreruperea tratamentului în grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg au apărut la 31% și 19% dintre pacienți, cu efecte adverse care au dus la deces la 4 și, respectiv, 2 pacienți.

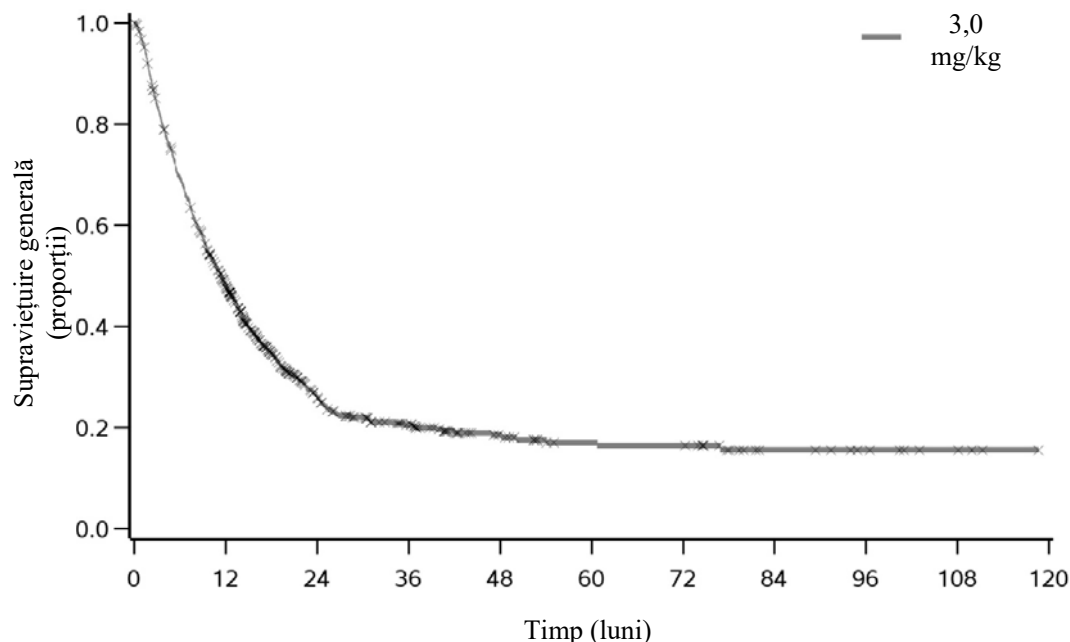
La doza recomandată de 3 mg/kg SG mediană a fost similară în subgrupul de femei  $\geq 50$  de ani comparativ cu populația generală: (11,40 comparativ cu 11,53 luni). SG mediană în subgrupul cu metastaze cerebrale la momentul inițial a fost de 5,67 luni la doza recomandată de 3 mg/kg.

#### Alte studii

Datele privind SG la pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 (N= 78, randomizați), au fost în general în concordanță cu cele privind SG la pacienții netratați anterior în două studii observaționale retrospective (N= 273 și N= 157). În două studii observaționale, 12,1% și 33,1% dintre pacienți au avut metastaze cerebrale la momentul diagnosticării melanomului malign avansat. În aceste studii, ratele estimate privind supraviețuirea la 1 an au fost de 59,2% (ÎI 95%: 53,0 - 64,8) și 46,7% (ÎI 95%: 38,1 - 54,9). Ratele estimate privind supraviețuirea la 1 an, la 2 ani și la 3 ani pentru pacienți netratați anterior cu chimioterapie (N= 78) colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 au fost 54,1% (ÎI 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (ÎI 95%: 20,7 - 42,9) și, respectiv, 23,7% (ÎI 95%: 14,3 - 34,4).

Beneficiul tratamentului cu ipilimumab (la 3 mg/kg) privind supraviețuirea pe termen lung este demonstrat printr-o analiză cumulată a datelor SG din cadrul studiilor clinice cu pacienți cu melanom avansat (N=965) tratați sau netratați anterior. Curba SG Kaplan-Meier a arătat un platou începând cu anul 3 (rata SG=21% [ÎI 95%: 17-24]) care s-a extins până la 10 ani, în cazul unor pacienți (vezi Figura 1).

**Figura 1: Supraviețuirea generală cu ipilimumab 3 mg/kg în setul de analiză**



Nr. la risc											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

#### Copii și adolescenți

Studiul CA184070 a fost un studiu de fază 1, multicentric, deschis, cu doze crescute progresiv, la pacienți copii și adolescenți cu vârsta  $\geq 1$  an până la  $\leq 21$  ani, care prezentau tumori maligne solide măsurabile/evaluabile, netratabile, refractare la tratament sau recidivate, pentru care nu exista opțiunea de tratament curativ prin terapia standard. Studiul a înrolat 13 pacienți cu vârsta  $< 12$  ani și 20 de pacienți cu vârsta  $\geq 12$  ani. Ipilimumab a fost administrat la intervale de 3 săptămâni, până la 4 doze în total și, ulterior, la fiecare 12 săptămâni, în absența toxicității care limitează doza (TLD) și a progresiei bolii. Obiectivele principale au fost evaluarea siguranței și farmacocineticii (PK). În rândul pacienților cu vârsta de 12 ani sau peste cu melanom avansat, ipilimumab în doză de 5 mg/kg a fost administrat la trei pacienți, iar ipilimumab în doză de 10 mg/kg a fost administrat la doi pacienți. S-a obținut statusul de boală stabilă la doi pacienți tratați cu ipilimumab în doză de 5 mg/kg, la unul dintre aceștia pe o perioadă  $> 22$  luni.

Studiul CA184178 a fost un studiu de fază 2 nerandomizat, multicentric, deschis, la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, cu melanom malign în stadiul III sau stadiul IV nerezecabil, tratat sau netratat anterior. Ipilimumab a fost administrat la intervale de 3 săptămâni, până la 4 doze în total. Obiectivul de eficacitate principal a fost rata de supraviețuire la 1 an. Obiectivele de eficacitate secundare reprezentate de rata celui mai bun răspuns global (best overall response rate, BORR), boala stabilă (BS), rata de control a bolii (RCB) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) au avut la bază criteriile OMSm și au fost determinate prin evaluarea investigatorului. A fost evaluată, de asemenea, supraviețuirea generală (SG). Evaluarea tumorii a fost efectuată la 12 săptămâni. Toți pacienții au fost monitorizați timp de cel puțin 1 an. Ipilimumab în doză de 3 mg/kg a fost administrat la patru pacienți și ipilimumab în doză de 10 mg/kg a fost administrat la opt pacienți. Pacienții au fost, în majoritate, de sex masculin (58%) și de rasă caucaziană (92%). Vârsta mediană a fost de 15 ani. S-a obținut statusul de boală stabilă pe o perioadă de 260 de zile la un pacient tratat cu ipilimumab în doză de 3 mg/kg și timp de aproximativ 14 luni la un pacient tratat cu ipilimumab în doză de 10 mg/kg. Doi pacienți tratați cu ipilimumab în doză de 10 mg/kg au avut răspunsuri parțiale, unul dintre acestea fiind durabil, menținându-se timp de peste 1 an. În tabelul 5 sunt prezentate informații suplimentare privind eficacitatea.

<b>Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiul CA184178</b>		
	Ipilimumab 3 mg/kg N= 4	Ipilimumab 10 mg/kg N= 8
SG la 1 an (%) (ÎÎ 95%)	75% (12,8, 96,1)	62,5% (22,9, 86,1)
BORR (%) (ÎÎ 95%)	0% (0, 60,2)	25% (3,2, 65,1)
BS (n/N) <sup>a</sup>	1/4	1/8
RCB (%) (ÎÎ 95%)	25% (0,6, 80,6)	37,5% (8,5, 75,5)
Durata mediană a SFP (luni) (ÎÎ 95%)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE <sup>a</sup> )
Durata mediană a SG (luni) (ÎÎ 95%)	18,2 (8,9, 18,2)	Nu a fost atinsă (5,2, NE)

<sup>a</sup> NE= care nu poate fi estimat

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ipilimumab a fost investigată la 785 pacienți cu melanom în stadii avansate la care s-au administrat doze de inducție variind între 0,3 și 10 mg/kg administrate la fiecare 3 săptămâni, în 4 doze. S-a constatat că  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC pentru ipilimumab au fost proporționale cu intervalul de doze studiat. La administrarea unor doze repetate de ipilimumab la fiecare 3 săptămâni, s-a constatat că clearance-ul este constant în timp, iar acumularea sistemică minimă a fost observată ca evidentă pe baza unui indice de acumulare de 1,5 ori sau mai puțin. Starea de echilibru pentru ipilimumab a fost obținută la a treia doză. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, s-au obținut următoarele valori medii (coeficient de variație în procente) ale parametrilor pentru ipilimumab: timp de înjumătățire plasmatică terminal de 15,4 zile (34,4%); clearance sistemic de 16,8 ml/h (38,1%); și volum de distribuție la starea de echilibru de 7,47 l (10,1%). Valoarea medie (coeficient de variație în procente) a  $C_{min}$  pentru ipilimumab obținută la starea de echilibru cu un regim de inducție cu doză de 3 mg/kg a fost de 19,4 μg/ml (74,6%).

Clearance-ul ipilimumab a avut valori crescute pentru valori mai mari ale greutateii corporale și pentru valori mai mari ale LDH la înrolare; cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei pentru valori crescute ale LDH sau greutateii corporale după administrarea unor doze calculate conform mg/kg. Clearance-ul nu a fost influențat de vârstă (interval 23-88 ani), sex, administrarea concomitentă de budesonidă sau dacarbazină, scorul de performanță, tipul HLA-A2\*0201, afectarea hepatică ușoară, afectarea renală, imunogenitate și administrarea anterioară a terapiei anti-neoplazice. Influența rasei nu a fost investigată deoarece datele provenite de la pacienți non-caucazieni au fost insuficiente. Nu s-au efectuat studii controlate pentru evaluarea farmacocineticii ipilimumab la copii și adolescenți sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

Pe baza analizei expunere-răspuns efectuată la 497 pacienți cu melanom în stadii avansate, SG a fost independentă de administrarea anterioară a terapiei anti-neoplazice sistemice și a crescut cu concentrații plasmatice mai mari  $C_{min}$  de ipilimumab.

### Insuficiență renală

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studiile clinice la pacienții cu melanom metastatic, insuficiența renală preexistentă ușoară și moderată nu a influențat clearance-ul ipilimumab. Datele clinice și farmacocinetice în legătură cu insuficiența renală severă preexistentă sunt limitate; eventuala necesitate de ajustare a dozei nu poate fi determinată.

### Insuficiență hepatică

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studiile clinice la pacienții cu melanom metastatic, insuficiența hepatică ușoară preexistentă nu a influențat clearance-ul ipilimumab. Datele clinice și farmacocinetice în legătură cu insuficiența hepatică moderată preexistentă sunt limitate;

eventuala necesitate de ajustare a dozei nu poate fi determinată. În studiile clinice, nu a fost identificat niciun pacient cu insuficiență hepatică severă preexistentă.

## **Copii și adolescenți**

Pe baza unei analize farmacocinetice a populației în care s-au utilizat datele disponibile cumulate de la 565 pacienți din 4 studii de fază 2 la adulți (N=521) și 2 studii efectuate la copii și adolescenți (N=44), clearance-ul plasmatic al ipilimumab a crescut proporțional cu valoarea greutății corporale inițiale. Vârsta (2 -87 ani) nu a avut niciun efect important din punct de vedere clinic asupra clearance-ului ipilimumab. Media geometrică estimată a clearance-ului plasmatic (CL) este de 8,72 ml/oră la pacienții adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  și  $< 18$  ani. Expunerile la adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulții care au primit aceeași doză în mg/kg. Conform simulării realizate la adulți și la copii și adolescenți, nivelul comparabil de expunere a acestora este obținut la administrarea dozei recomandate de 3 mg/kg la intervale de 3 săptămâni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studii de toxicologie cu doze repetate administrate intravenos la maimuțe, ipilimumab a fost în general bine tolerat. Reacțiile adverse mediate imun au fost observate rar (~3%) și au inclus colită (care a determinat un singur deces), dermatită și reacții asociate administrării perfuziei (posibil datorate eliberării acute de citokine determinată de viteza rapidă a administrării injectabile). Reducerea masei glandei tiroide și testiculelor a fost observată într-un studiu fără a se asocia cu rezultate histopatologice; relevanța clinică a acestui rezultat nu este cunoscută.

Efectele ipilimumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost investigate într-un studiu efectuat la maimuțele cynomolgus. Maimuțele gestante au fost tratate cu ipilimumab la fiecare 3 săptămâni de la începutul organogenezei, din primul trimestru, până la naștere, la concentrații de expunere (ASC) fie similare cu, fie mai mari decât cele asociate cu doza clinică de ipilimumab de 3 mg/kg. Nu au fost identificate reacții adverse asupra funcției de reproducere în relație cu tratamentul în primele două trimestre de gestație. Începând cu trimestrul al treilea, ambele grupuri tratate cu ipilimumab au prezentat incidență mai mare a avorturilor, nașterii de pui decedați, nașterilor premature (cu greutate mai mică corespunzătoare nașterii) și a mortalității infantile în raport cu controlul la animale; aceste constatări au fost dependente de doză. În plus, au fost identificate anomalii de dezvoltare externă sau viscerală la nivelul aparatului uro-genital la 2 pui expuși *in utero* la ipilimumab. Un pui de sex feminin a avut agenzie renală unilaterală a rinichiului și ureterului stâng și un pui de sex masculin a avut uretră neperforată cu obstrucție urinară asociată și edem scrotal subcutanat. Relația dintre aceste malformații și tratament este neclară.

Nu au fost efectuate studii de evaluare a potențialului mutagen și carcinogen al ipilimumab. Nu au fost efectuate studii de evaluare a influenței asupra fertilității.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Tris-clorhidrat (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol clorhidrat)  
Clorură de sodiu  
Manitol (E421)  
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)  
Polisorbat 80  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului de pH)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului de pH)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**



În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacon sigilat

3 ani

#### După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat. Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a concentratului nediluat sau diluat (între 1 și 4 mg/ml) a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la o temperatură de 25°C și pentru temperaturi între 2°C și 8°C. Dacă nu este folosită imediat, soluția perfuzabilă (nediluată sau diluată) poate fi păstrată 24 de ore la frigider (2°C - 8°C) sau la temperatura camerei (20°C - 25°C).

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere sau diluare, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat ambalat în flacon (sticlă tip I) cu dop (învelit cu cauciuc butil) și sigiliu detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

40 ml de concentrat ambalat în flacon (sticlă tip I) cu dop (învelit cu cauciuc butil) și sigiliu detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu reglementările de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

#### Calcularea dozei:

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, calculați doza totală care trebuie administrată. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat YERVOY pentru administrarea dozei totale pentru pacientul respectiv.

- Fiecare flacon de 10 ml de concentrat YERVOY asigură 50 mg de ipilimumab; fiecare flacon de 40 ml asigură 200 mg de ipilimumab.
- Doza totală de ipilimumab în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- Volumul de concentrat YERVOY pentru prepararea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 5 (concentrația YERVOY concentrat este de 5 mg/ml).

#### Pregătirea soluției perfuzabile:

Asigurați condiții aseptice de manevrare pentru pregătirea soluției perfuzabile.

YERVOY poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă fie:

- fără diluare, după transferul într-un dispozitiv pentru perfuzie folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluarea de până la 5 ori volumul original al concentratului (până la 4 părți de solvent pentru 1 parte de concentrat). Concentrația finală trebuie să varieze între 1 și 4 mg/ml. Pentru diluarea concentratului YERVOY, puteți utiliza fie:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, fie
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile

#### ETAPA 1

- Lăsați flacoanele necesare de YERVOY la temperatura camerei timp de aproximativ 5 minute.
- Inspectați vizual concentratul YERVOY pentru a observa prezența de particule sau decolorările. Concentratul YERVOY este un lichid cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben pal care poate conține mici (câteva) particule. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente cantități neobișnuite de particule sau semne de modificare a culorii.
- Extrageți volumul necesar de concentrat YERVOY folosind o seringă sterilă adecvată.

#### ETAPA 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sau pungă pentru perfuzie (din PVC sau non-PVC) sterilă, vidată.
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru a facilita prepararea, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Omogenizați încet soluția perfuzabilă rotind recipientul cu mâna.

#### Administrare:

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos.

Administrați perfuzia cu YERVOY intravenos pe durata a 90 de minute.

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie perfuzată concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Folosiți o linie diferită pentru administrarea perfuziei.

Folosiți un set pentru perfuzie și un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunile porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă YERVOY este compatibilă cu:

- Seturi de perfuzie din PVC
- Filtre încorporate din polietersulfonă (între 0,2 μm și 1,2 μm) și nailon (0,2 μm)

Spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
 Uxbridge Business Park  
 Sanderson Road  
 Uxbridge UB8 1DH  
 Marea Britanie

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/698/001-002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 iulie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 aprilie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
Statele Unite ale Americii

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon 40621987  
Coreea

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că pune la dispoziția tuturor medicilor care se așteaptă să prescrie YERVOY următoarele:

- Broșură pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu răspunsuri la întrebările frecvente
- Broșuri cu informații pentru pacienți, inclusiv carduri de alertă.

#### Elemente cheie ale Broșurii pentru specialiștii din domeniul sănătății :

- Scurtă introducere a ipilimumab (indicații și scopul acestui instrument).
- Lista reacțiilor adverse importante mediate imun (RAmi) și a simptomelor acestora, așa cum sunt menționate la pct. 4.4 al Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP):
  - Inflamație la nivelul tractului gastro-intestinal, cum este colita, care poate duce la perforație intestinală
  - Inflamație la nivelul ficatului, cum este hepatita, care poate duce la insuficiență hepatică
  - Inflamație la nivelul pielii, care poate duce la reacții cutanate severe (necroliză epidermică toxică)
  - Inflamație la nivelul nervilor, care poate duce la neuropatie
  - Inflamație la nivelul sistemului endocrin, incluzând glandele suprarenale, pituitară sau tiroidă
  - Inflamație la nivelul ochilor
  - Alte RAmi (de exemplu pneumonită, glomerulonefrită, insuficiență multiplă de organ...)
  - Reacție severă legată de administrarea perfuziei
- Informația că ipilimumab poate determina reacții adverse grave la nivelul multor părți ale organismului, care pot duce la deces și necesită intervenție promptă, așa cum este menționat în ghidurile privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun la pct. 4.4 din RCP.
- Importanța evaluării testelor funcției hepatice (TFH), TSH-ului și a semnelor/simptomelor RAmi înainte a fiecărei administrări a tratamentului.
- Supravegherea pacienților ca urmare a debutului tardiv (câteva luni după tratament) al RAmi
- Reamintirea de a distribui Broșura cu informații pentru pacient și de a instrui pacienții/pe cei care îi îngrijesc în legătură cu simptomele RAmi și necesitatea de a le raporta imediat medicului.

#### Elemente cheie pentru Broșura cu informații pentru pacienți, și pentru cardul de alertă:

- Scurtă introducere a ipilimumab - indicații și scopul acestui instrument.
- Informația că ipilimumab poate determina reacții adverse grave la nivelul multor părți ale organismului care pot duce la deces și trebuie abordate imediat
- Cererea de a informa medicul cu privire la toate afecțiunile existente înainte de tratament
- Descrierea principalelor simptome ale RAmi și importanța informării imediate a medicului dacă simptomele apar, persistă sau se agravează.
  - Gastro-intestinale: diaree, scaune sangvinolente, dureri abdominale, greață sau vărsături
  - Hepatice: colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor
  - Cutanate: erupții cutanate, vezicule și/sau descuamare, ulcerații la nivelul gurii
  - Oculare: vedere încețoșată, modificări de vedere, dureri oculare
  - Generale: febră, cefalee, senzație de oboseală, amețeală sau leșin, urină închisă la culoare, sângerare, slăbiciune, amorțeli la nivelul picioarelor, brațelor sau feței, modificări de comportament, cum sunt scăderea libidoului, iritabilitate sau uitare.
- Importanța de a nu încerca auto-medicația oricărui simptome fără a consulta mai întâi profesionistul din domeniul sănătății.
- Înlocuitor, inclusiv linkul pentru prospect pe site-ul EMA
- Importanța purtării în orice moment în portofel a cardului de alertă al pacientului pentru a-l arăta la toate vizitele la profesioniștii din domeniul sănătății, alții decât medicul care prescrie (de exemplu personalul medico-sanitar de urgență). Cardul reamintește pacientului simptomele cheie care trebuie raportate imediat medicului/asistentei. Acesta conține, de asemenea, spații

pentru a introduce datele de contact ale medicului și să îi alerteze pe alți medici că pacientul este tratat cu ipilimumab.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă formatul și conținutul materialului de mai sus înainte de lansarea medicamentului în Statul Membru.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Ipilimumab

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține 5 mg ipilimumab.  
Fiecare flacon conține 50 mg ipilimumab.  
Fiecare flacon conține 200 mg ipilimumab.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: tris-clorhidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 flacon

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Pentru o singură utilizare

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park - Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:

<NN:>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YERVOY 5 mg/ml concentrat steril  
Ipilimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține 5 mg ipilimumab.  
Fiecare flacon conține 50 mg ipilimumab.  
Fiecare flacon conține 200 mg ipilimumab.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: tris-clorhidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat steril

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare i.v.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Pentru o singură utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park - Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ipilimumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este YERVOY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați YERVOY
3. Cum să utilizați YERVOY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează YERVOY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este YERVOY și pentru ce se utilizează

YERVOY conține substanța activă ipilimumab, o proteină care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să atace și să distrugă celulele canceroase prin intermediul celulelor imunitare din organism.

Ipilimumab este folosit în tratamentul melanomului avansat (o formă de cancer de piele) la adulți, și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați YERVOY

##### Nu trebuie să vi se administreze YERVOY

- dacă sunteți **alergic** la ipilimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

##### Atenționări și precauții

- Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați YERVOY.
  - **inflamația intestinelor (colită)** care se poate agrava până la apariția sângerărilor sau a perforației intestinale. Semnele și simptomele de colită pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), creșterea frecvenței scaunelor față de cea obișnuită, prezența sângelui în scaune sau scaune mai închise la culoare, durere sau sensibilitate în regiunea stomacului.
  - **inflamația ficatului (hepatită)** care poate duce la insuficiență hepatică. Semnele și simptomele de hepatită pot include îngălbenirea ochilor sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a stomacului, oboseală.
  - **inflamația pielii** care poate duce la reacții severe la nivelul pielii (cunoscută ca necroză epidermică toxică și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)). Semnele și simptomele de reacție severă la nivelul pielii pot include erupție pe piele cu sau fără mâncărimi, descumare a pielii, uscare a pielii, febră, oboseală, tumefiere a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge) și efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor. Vă rugăm să rețineți că reacția numită DRESS poate apărea la un interval de săptămâni sau luni după ultima dumneavoastră doză.



- **inflamația nervilor** care poate duce la paralizie. Simptomele apariției problemelor la nivelul nervilor pot include slăbiciune musculară, senzație de amorțeală sau furnicăături la nivelul mâinilor și picioarelor, pierderea conștienței sau dificultăți de trezire din somn.
- **inflamația glandelor producătoare de hormoni** (mai ales a glandei pituitare, suprarenale și tiroide) care poate afecta funcția acestora. Semnele și simptomele că glandele dumneavoastră nu funcționează în mod corect pot include dureri de cap, vedere încețoșată sau dublă, oboseală, reducerea apetitului sexual, modificări de comportament.
- **inflamația ochilor.** Semnele și simptomele pot include înroșirea ochiului, durere la nivelul ochiului, tulburări de vedere sau vedere încețoșată.
- **Histiocitoza hematofagică.** O boală rară în care sistemul nostru imunitar produce prea multe celule care apar normal în lupta împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite. Simptomele pot include ficat sau splină mărită, erupție trecătoare pe piele, mărirea ganglionilor limfatici, probleme de respirație, vânătăi ușoare, anomalii ale rinichilor și probleme ale inimii.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste semne și simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.** Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru prevenirea complicațiilor mai severe și pentru reducerea severității simptomelor, poate reține următoarea doză de YERVOY sau vă poate opri definitiv tratamentul cu YERVOY.

Vă rugăm să rețineți că aceste semne și simptome **apar uneori cu întârziere**, după câteva săptămâni sau luni după ultima doză care v-a fost administrată. Înaintea inițierii tratamentului, medicul dumneavoastră vă va evalua starea generală de sănătate. De asemenea, în timpul tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

#### **Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a vi se administra YERVOY**

- dacă aveți o **boală autoimună** (o afecțiune în cazul căreia organismul atacă celulele proprii);
- dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut **infecție cronică virală a ficatului**, inclusiv hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC);
- dacă aveți infecție cu **virusul imunodeficienței umane (HIV)** sau aveți sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA);
- dacă ați avut anterior o reacție adversă severă la nivelul pielii în condițiile administrării anterioare a unei terapii pentru cancer.

#### **Copii și adolescenți**

YERVOY nu trebuie folosit la copii cu vârsta sub 12 ani .

#### **YERVOY împreună cu alte medicamente**

##### **Înainte de a vi se administra YERVOY spuneți medicului dumneavoastră**

- dacă luați medicamente cu efect de supresie a sistemului imunitar, cum ar fi corticosteroizi. Aceste medicamente pot influența efectul YERVOY. Cu toate acestea, după inițierea terapiei cu YERVOY, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse care ar putea apărea în timpul tratamentului cu YERVOY.
- dacă luați orice alte medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (anticoagulante). Aceste medicamente pot crește riscul apariției sângerărilor la nivelul stomacului sau intestinului, care este o reacție adversă produsă de YERVOY.
- dacă vi s-a prescris recent Zelboraf (vemurafenib, un alt medicament utilizat pentru tratamentul melanomului). Când YERVOY se administrează după ce s-a urmat un tratament anterior cu vemurafenib, poate exista un risc crescut de reacții adverse pe piele.

**Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.**

**Nu luați orice alte medicamente** în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Pe baza datelor preliminare, asocierea YERVOY (ipilimumab) și vemurafenib nu este recomandată, din cauza toxicității crescute la nivelul ficatului.

#### **Sarcina și alăptarea**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați.

**Nu trebuie să utilizați YERVOY dacă sunteți gravidă** decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Efectele YERVOY la gravide nu sunt cunoscute, însă este posibil ca substanța activă, ipilimumab, să aibă efecte nocive asupra fătului.

- Trebuie să folosiți **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu YERVOY dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu YERVOY, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Nu se știe dacă ipilimumab ajunge în laptele matern. Cu toate acestea, nu se așteaptă o expunere semnificativă la ipilimumab a sugarului în urma alăptării și nu se anticipează efecte asupra sugarului alăptat. Întrebați medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta în timpul sau după tratamentul cu YERVOY.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

**Nu conduceți, vehicule sau folosiți utilaje** după ce vi s-a administrat YERVOY, decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine. Oboseala sau slăbiciunea este o reacție adversă foarte frecventă a tratamentului cu YERVOY. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce, vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **YERVOY conține sodiu**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (nivel redus de sare) înainte de administrarea YERVOY. Acesta conține 2,3 mg de sodiu per ml de concentrat.

### **3. Cum să utilizați YERVOY**

#### **Cum se administrează YERVOY**

YERVOY vă va fi administrat în spital sau clinică sub supravegherea unui medic cu experiență.

Vă va fi administrat sub formă de perfuzie într-o venă (intravenos) pe durata a 90 de minute.

#### **Ce doză de YERVOY se administrează**

Doza recomandată este de 3 mg de ipilimumab per kilogram greutate corporală.

Doza de YERVOY pe care o veți primi se va calcula pe baza greutății dumneavoastră corporale. În funcție de doza calculată, o parte sau tot conținutul flaconului de YERVOY ar putea fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile înainte de utilizare. Este posibil să fie nevoie de mai mult de un flacon pentru obținerea dozei necesare.

Veți primi tratament cu YERVOY la fiecare 3 săptămâni, însumând un total de 4 doze. Este posibil să observați apariția unor leziuni sau extinderea leziunilor existente pe piele, acesta fiind un efect așteptat în cazul în care sunteți tratat cu YERVOY. Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze un număr total de 4 doze de YERVOY, în funcție de toleranța dumneavoastră la tratament.

### **Dacă uitați de administrarea unei doze de YERVOY**

Este foarte important să vă prezentați la programarea stabilită pentru administrarea tratamentului cu YERVOY. În cazul în care nu vă prezentați la una dintre programări, întrebați medicul dumneavoastră când trebuie programată doza următoare.

### **Dacă încetați să utilizați YERVOY**

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu YERVOY decât după ce discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la tratamentul dumneavoastră sau la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul va discuta cu dumneavoastră aceste aspecte și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

### **Acordați atenție simptomelor importante de inflamație**

YERVOY acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate determina apariția **inflamațiilor** în anumite zone din organism.

Inflamația poate determina leziuni grave ale organismului și unele afecțiuni inflamatorii pot pune în pericol viața.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienții cărora li s-a administrat 3 mg/kg ipilimumab:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- pierderea poftei de mâncare
- diaree, vărsături sau senzație de rău (greață)
- erupții cutanate, mâncărimi
- senzație de oboseală sau de slăbiciune, reacție la nivelul locului de administrare a injecției, febră

**→ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- durere la locul tumorii
- funcție diminuată a glandei tiroide care poate determina oboseală sau creștere în greutate, funcție diminuată a glandei pituitare
- deshidratare
- confuzie
- afectare nervoasă (care determină durere, slăbiciune și crampe), amețeală, dureri de cap
- vedere încețoșată, dureri oculare
- scădere a valorilor tensiunii arteriale, roșeață temporară la nivelul feței și gâtului, senzație de căldură intensă cu transpirații și bătăi cardiace rapide
- dificultăți de respirație, tuse
- sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, inflamație a intestinului (colită), constipație, arsuri esofagiene, dureri de stomac
- disfuncție a ficatului
- inflamație a suprafeței interioare a învelișului unui anumit organ,
- inflamație și înroșire a pielii, modificări de culoare în pete a pielii (vitiligo), urticarie (erupție cutanată pruriginoasă, papuloasă), căderea părului sau subțierea firului de păr, transpirații excesive pe timpul nopții, uscăciunea pielii
- durere de mușchi și articulații, spasme musculare
- frisoane, lipsă de energie, tumefiere, durere

- simptome asemănătoare gripei
- scădere în greutate

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- infecție bacteriană gravă în sânge (sepsis, șoc septic), inflamație a învelișului creierului sau coloanei vertebrale, inflamație a stomacului și intestinelor, inflamație a peretelui intestinal (care determină febră, vărsături și dureri de stomac), infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator
- un grup de simptome datorate prezenței cancerului în organism cum ar fi valori crescute în sânge de calciu și colesterol și concentrații reduse ale zahărului din sânge (sindrom paraneoplazic)
- reacție alergică
- funcție diminuată a glandelor suprarenale, intensificare a funcției glandei tiroide, care poate determina creșterea frecvenței cardiace, transpirații și scădere în greutate, deficit al glandelor care secretă hormoni sexuali
- scădere a funcției glandelor suprarenale cauzată de scădere a funcției hipotalamusului (componentă a creierului)
- un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer caracterizat de concentrațiile crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrațiile reduse de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- modificări ale stării de sănătate mentală, depresie, scăderea libidoului
- inflamație severă și posibil letală a nervilor care determină durere, slăbiciune sau paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré), leșin, inflamația nervilor din creier, acumulare excesivă de lichid în creier, dificultăți de coordonare a mișcărilor (ataxie), tremor, contracții musculare involuntare de scurtă durată, dificultăți de vorbire
- inflamație a ochiului care determină înroșire sau durere, sângerări la nivelul ochiului, inflamație a zonei colorate a ochiului, scădere a acuității vizuale, senzație de corp străin în ochi, umflarea și lăcrimarea ochilor, tumefiere a ochiului, inflamație a pleoapelor
- bătăi cardiace neregulate sau anormale
- inflamație a vaselor de sânge, afecțiune a vaselor de sânge, restricționarea fluxului de sânge către extremități, scădere a valorilor tensiunii arteriale în momentul ridicării în picioare
- dificultăți extreme de respirație, acumulare de lichid în plămâni, inflamație a plămânilor, febra fânului
- perforația intestinului, inflamație a mucoasei peretelui stomacului, inflamație a intestinului subțire, inflamație a intestinului sau a pancreasului, ulcer peptic, inflamație a esofagului, blocaj intestinal
- insuficiență hepatică, inflamație a ficatului, creștere în volum a ficatului, îngălbenire a pielii sau a zonei albe a ochilor (icter)
- descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică)
- inflamație a mușchilor care determină durere sau rigiditate la nivelul umărului și șoldului, articulații dureroase
- inflamație a glandei tiroide, a rinichiului sau la nivelul sistemului nervos central
- inflamație la nivelul mai multor organe
- inflamație a mușchilor scheletici
- slăbiciune musculară
- insuficiență renală, boli renale
- absența menstruației
- disfuncție multiplă de organ, reacție corelată cu administrarea în perfuzie a medicamentului
- modificare a culorii părului

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

**Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge (cel mai frecvent a arterelor la nivelul capului)
- inflamație a anusului și a peretelui rectal (semnalată de scaune cu sânge și necesitatea frecventă de defecație)
- boală de piele caracterizată de prezența unor pete de culoare roșie, cu aspect uscat, acoperite de scuame (psoriazis)
- inflamație și înroșire a pielii (eritem polimorf)
- un tip de reacție severă la nivelul pielii caracterizată prin erupție însoțită de una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: febră, tumefiere a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge), efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor (reacție numită DRESS).

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

**Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)**

- Reacție alergică gravă, care poate pune viața în pericol

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

În plus, următoarele reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) au fost raportate la pacienții care au primit în studiile clinice alte doze de YERVOY decât cele de 3 mg/kg:

- triadă de simptome (meningism): rigiditatea cefei, intoleranță la lumina intensă și dureri de cap, manifestări asemănătoare gripei
- inflamație a mușchiului inimii, slăbiciune a mușchiului inimii, acumulare de lichid în jurul inimii
- inflamația ficatului sau pancreasului, noduli de celule inflamatorii în diverse organe din corpul dumneavoastră
- infecție în interiorul abdomenului
- leziuni dureroase pe piele la nivelul mâinilor, picioarelor și feței (eritem nodos)
- intensificare a activității glandei pituitare
- scădere a funcției glandei paratiroide
- inflamație a ochiului, inflamație a mușchilor ochiului
- diminuare a auzului
- circulație sangvină deficitară care determină senzație de amorțeală sau aspect palid al degetelor de la mâini și de la picioare
- leziuni ale țesuturilor mâinilor și picioarelor care determină înroșire, tumefiere și vezicule

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

**Alte reacții adverse care au fost raportate (cu frecvență necunoscută) includ:**

- un tip de boală de piele cu vezicule (numită pemfigoid)
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule de combatere a infecțiilor numite histiocite și limfocite care pot provoca diverse simptome (numită histiocitoză hematofagică)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.  
**Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

**Modificări ale rezultatelor analizelor**

YERVOY poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- variație a numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- variații anormale ale concentrațiilor de hormoni și de enzime hepatice din sânge
- rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- anomalii ale concentrațiilor de calciu, sodiu, fosfat sau potasiu din sânge
- prezența sângelui sau a proteinelor în urină
- valoare anormal crescută de alcalinitate a sângelui și a altor țesuturi
- absența capacității normale a rinichilor de a elimina acizii din sânge
- prezența în sânge a anticorpilor împotriva unora dintre celulele proprii

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează YERVOY**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra orice cantitate neutilizată din soluția perfuzabilă pentru reutilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

##### **Ce conține YERVOY**

- Substanța activă este ipilimumab.  
Fiecare ml de concentrat conține 5 mg de ipilimumab.  
Fiecare flacon de 10 ml conține 50 mg de ipilimumab .  
Fiecare flacon de 40 ml conține 200 mg de ipilimumab.
- Celelalte componente sunt tris-clorhidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2 "YERVOY conține sodiu"), manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

##### **Cum arată YERVOY și conținutul ambalajului**

YERVOY concentrat pentru soluție perfuzabilă are un aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor până la galben pal și poate conține mici (câteva) particule.

Este ambalat în cutii care conțin fie 1 flacon de sticlă de 10 ml sau fie 1 flacon de sticlă de 40 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Marea Britanie

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**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 59298411

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom****Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<http://www.ema.europa.eu>

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu reglementările de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

**Calcularea dozei:**

**Doza prescrisă** pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, calculați doza totală care trebuie administrată. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat YERVOY pentru a administra doza totală pentru pacient.

- Fiecare flacon de 10 ml de concentrat YERVOY asigură 50 mg de ipilimumab; fiecare flacon de 40 ml asigură 200 mg de ipilimumab.
- **Doza totală de ipilimumab** în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- **Volumul de concentrat YERVOY** pentru prepararea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 5 (concentrația YERVOY concentrat este de 5 mg/ml).

**Pregătirea soluției perfuzabile:**

**Asigurați condițiile aseptice de manevrare** pentru pregătirea soluției perfuzabile.

YERVOY poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă fie:

- **fără diluare**, după transferul într-un dispozitiv pentru perfuzie folosind o seringă sterilă adecvată;  
sau
- **după diluarea** de până la 5 ori volumul original al concentratului (până la 4 părți de solvent pentru 1 parte de concentrat). Concentrația finală trebuie să varieze între 1 și 4 mg/ml. Pentru diluarea concentratului YERVOY, puteți utiliza fie:



- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile

### ETAPA 1

- Lăsați flacoanele necesare de YERVOY la temperatura camerei timp de aproximativ 5 minute.
- Inspectați vizual concentratul YERVOY pentru a observa prezența de particule sau decolorări. Concentratul YERVOY este un lichid cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben pal ce poate conține mici (câteva) particule. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente cantități neobișnuite de particule sau semne de modificare a culorii.
- Extrageți volumul necesar de concentrat YERVOY folosind o seringă sterilă adecvată.

### ETAPA 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sau pungă pentru perfuzie (din PVC sau non-PVC) sterile.
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurarea preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Omogenizați încet soluția perfuzabilă rotind manual recipientul.

### Administrare:

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Administrați perfuzia cu YERVOY intravenos **pe durata a 90 de minute**.

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alți agenți. Folosiți o linie diferită pentru administrarea perfuziei.

Folosiți un set pentru perfuzie și un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunile porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă YERVOY este compatibilă cu:

- Seturi de perfuzie din PVC
- Filtre încorporate din polietersulfonă (între 0,2 μm și 1,2 μm) și nailon (0,2 μm)

Spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

### Condiții de păstrare și perioadă de valabilitate:

#### Flacon sigilat

YERVOY trebuie **păstrat la frigider** (2°C - 8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. YERVOY nu se congelează.

Nu utilizați YERVOY după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

#### Soluția perfuzabilă YERVOY

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul **trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat**. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a concentratului nediluat sau diluat (între 1 și 4 mg/ml) a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau în cazul păstrării la frigider (2°C - 8°C). Dacă nu este folosită imediat, soluția perfuzabilă (nediluată sau diluată) trebuie folosită în 24 de ore în cazul păstrării la frigider (2°C - 8°C) sau la temperatura camerei (20°C - 25°C). Alte intervale de timp și condiții de păstrare a soluției în vederea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### Eliminare:

A nu se păstra cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea utilizării ulterioare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.