

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 50 mg ipilimumab.

Ένα φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 200 mg ipilimumab.

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

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

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

Έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας (LFT) και έλεγχοι της λειτουργίας θυρεοειδούς πρέπει να αξιολογούνται στην έναρξη και πριν από κάθε δόση YERVOY. Επιπροσθέτως, τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της κολίτιδας, πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με YERVOY (βλέπε Πίνακες 1A, 1B και παράγραφο 4.4).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

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

Οριστική διακοπή της θεραπείας ή καθυστέρηση δόσεων

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

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης.

Κατευθυντήριες γραμμές για οριστική διακοπή ή καθυστέρηση δόσεων περιγράφονται στους Πίνακες 1A και 1B. Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1Α Πότε να διακοπεί οριστικά το YERVOY	
<p>Διακόψτε οριστικά το YERVOY σε ασθενείς με τις παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να απαιτεί και συστηματική αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών αν αποδεικνύεται ή πιθανολογείται ότι συνδέονται με το ανοσοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.4 για λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση).</p>	
<u>Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες αντιδράσεις</u>	Βαθμός NCI-CTCAE v4^α
<p>Γαστρεντερικές: Σοβαρά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, σοβαρή διάρροια ή σημαντική μεταβολή του αριθμού των κενώσεων, αίμα στα κόπρανα, γαστρεντερική αιμορραγία, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Βαθμού 3 ή 4 διάρροια ή κοιλίτιδα
<p>Ηπατικές: Σοβαρές αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ολικής χολερυθρίνης ή συμπτώματα ηπατοτοξικότητας</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αύξηση σε AST, ALT, ή ολική χολερυθρίνη Βαθμού 3 ή 4
<p>Δερματικές: Απειλητικό για τη ζωή δερματικό εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης) ή σοβαρός διάχυτος κνησμός που παρεμβαίνει σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ή απαιτεί ιατρική παρέμβαση</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Βαθμού 4 εξάνθημα ή Βαθμού 3 κνησμός
<p>Νευρολογικές: Νέα εκδήλωση ή επιδείνωση σοβαρής κινητικής ή αισθητικής νευροπάθειας</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Βαθμού 3 ή 4 κινητική ή αισθητική νευροπάθεια
<p>Λοιπά οργανικά συστήματα^β: (π.χ. νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, παγκρεατίτιδα, μη λοιμώδης μυοκαρδίτιδα)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq Βαθμού 3 αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό^γ ▪ \geq Βαθμού 2 για οφθαλμικές διαταραχές που συνδέονται με το ανοσοποιητικό που ΔΕΝ ανταποκρίνονται σε τοπική ανοσοκατασταλτική θεραπεία

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

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

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

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

^α Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του YERVOY.

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

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

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

Ειδικόί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκαν γενικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) και νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Δεν είναι απαραίτητη ειδική αναπροσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Το YERVOY προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Το συνιστώμενο διάστημα έγχυσης είναι 90 λεπτά.

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

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

Γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

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

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα που είναι πιθανό να υποδεικνύουν κολίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Στην κλινική εικόνα είναι πιθανό να συμπεριλαμβάνεται διάρροια, αυξημένη συχνότητα εντερικών κινήσεων, κοιλιακό άλγος ή αιματοχεσία, με ή χωρίς πυρετό. Διάρροια ή κολίτιδα που εμφανίζεται μετά από την έναρξη του ipilimumab πρέπει να αξιολογείται έγκαιρα για τον αποκλεισμό λοιμώδους ή άλλης εναλλακτικής αιτιολογίας. Σε κλινικές δοκιμές, κολίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό συσχετίστηκε με στοιχεία φλεγμονής του βλεννογόνου, με ή χωρίς εξελκώσεις και λεμφοκυτταρική και ουδετεροφιλική διήθηση.

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

Το ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) διάρροια ή κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2), και πρέπει να ξεκινήσει αμέσως υψηλής δόσης ενδοφλέβια θεραπεία με κορτικοστεροειδή συστηματικά. (Σε κλινικές δοκιμές έχει χρησιμοποιηθεί μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg/ημέρα). Όταν ελέγχεται η διάρροια και άλλα συμπτώματα, η έναρξη βαθμιαίας μείωσης και διακοπής των κορτικοστεροειδών πρέπει να βασίζεται σε κλινική απόφαση. Σε κλινικές δοκιμές, η ταχεία βαθμιαία μείωση και διακοπή (σε διαστήματα < 1 μήνα) οδήγησε στην υποτροπή της διάρροιας ή της κολίτιδας σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για στοιχεία διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή περιτονίτιδας.

Η εμπειρία από κλινικές δοκιμές σχετικά με την αντιμετώπιση διάρροιας ανθεκτικής σε κορτικοστεροειδή ή κολίτιδας είναι περιορισμένη. Ωστόσο, είναι δυνατόν να ληφθεί υπόψη η προσθήκη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στο σχήμα με κορτικοστεροειδή. Σε κλινικές δοκιμές, προστέθηκε εφάπαξ δόση infliximab 5 mg/kg, εκτός εάν ήταν αντένδειξη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται infliximab εάν πιθανολογείται διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή σηψαιμία (βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το infliximab).

Ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

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

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

Οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη πρέπει να αξιολογούνται πριν από κάθε δόση του ipilimumab, καθώς πρόωρες εργαστηριακές μεταβολές μπορεί να υποδεικνύουν ανακάλυψα

ηπατίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυξήσεις σε LFT είναι πιθανό να αναπτυχθούν απουσία κλινικών συμπτωμάτων. Πρέπει να αξιολογούνται αυξήσεις της AST και της ALT ή της ολικής χολερυθρίνης προς αποκλεισμό λοιπών αιτιών κάκωσης του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων, εξέλιξης του όγκου ή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής και να παρακολουθούνται έως την υποχώρησή τους. Βιοψίες ήπατος από ασθενείς που είχαν ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό, κατέδειξαν στοιχεία οξείας φλεγμονής (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα).

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

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

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

Δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

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

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

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

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

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

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

Νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρο σύνδρομο Guillain-Barré έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές. Έχουν επίσης αναφερθεί συμπτώματα ομοιάζοντα με μυασθένεια gravis (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μυϊκή αδυναμία. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστεί αισθητική νευροπάθεια.

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

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

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

Ενδοκρινοπάθεια που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

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

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

Εάν υπάρχουν οποιαδήποτε σημεία επινεφριδιακής κρίσης, όπως σοβαρή αφυδάτωση, υπόταση ή καταπληξία, συνιστάται άμεση χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών με αλατοκορτικοειδική δράση και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί για την παρουσία σηψαιμίας ή λοιμώξεων. Εάν υπάρχουν σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας, αλλά ο ασθενής δεν βρίσκεται σε επινεφριδιακή κρίση, πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η αξιολόγηση εργαστηριακών και απεικονιστικών ελέγχων. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών ελέγχων για την έλεγχο της ενδοκρινολογικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Εάν οι απεικονιστικοί έλεγχοι της υπόφυσης ή εργαστηριακοί έλεγχοι της ενδοκρινολογικής λειτουργίας είναι μη φυσιολογικοί, συνιστάται βραχύ σχήμα θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ. δεξαμεθαζόνη 4 mg ανά 6 ώρες ή ισοδύναμο) ώστε να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή του προσβεβλημένου αδένου και η προγραμματισμένη δόση του ipilimumab θα πρέπει να καθυστερηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτή τη στιγμή είναι άγνωστο εάν η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αναστρέφει την αδενική δυσλειτουργία. Θα πρέπει επίσης να ξεκινήσει κατάλληλη υποκατάσταση ορμονών. Είναι πιθανό να είναι απαραίτητη μακροχρόνια θεραπεία με υποκατάσταση ορμονών.

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

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

Αν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές (Βαθμού 3 ή 4) είναι πιθανό να απαιτηθεί άμεσα θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών συστηματικά και διακοπή του ipilimumab (βλέπε παράγραφο 4.2). Για ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα ή επισκληρίτιδα που συνδέεται με το ipilimumab, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών στη μορφή των οφθαλμικών σταγόνων όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Αιματοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση

Αιματοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση έχει αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία ipilimumab. Η ανεπιθύμητη ενέργεια ανταποκρίθηκε καλά κυρίως σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Στις περισσότερες αναφερθείσες περιπτώσεις είχε πραγματοποιηθεί προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με έναν αναστολέα PD-1 ή PD-L1. Θα πρέπει να λαμβάνεται προσοχή όταν χορηγείται το ipilimumab μετά από ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα PD-1 ή PD-L1.

Ειδικοί πληθυσμοί

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

Ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα δεν συμπεριελήφθησαν στην κλινική δοκιμή CA184-169. Εν τούτοις, ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο συμπεριελήφθησαν σε αυτήν την μελέτη, εφόσον

ήταν ελεύθεροι νευρολογικών συμπτωμάτων σχετιζόμενων με μεταστατικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου που δεν απαιτούσαν ή δεν λάμβαναν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή στις 10 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ipilimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

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

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

Αντίδραση στην έγχυση

Υπήρχαν μεμονωμένες αναφορές σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση σε κλινικές δοκιμές. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση ipilimumab πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση στην έγχυση, μπορούν να λάβουν ipilimumab με προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η προφαρμακευτική αγωγή με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό.

Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο

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

Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,1 mmol (ή 2,30 mg) νατρίου. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την θεραπεία ασθενών που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

Ταυτόχρονη χορήγηση με βεμουραφενίμπη

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

Διαδοχική χορήγηση με βεμουραφενίμπη

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κορτικοστεροειδή

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

Αντιπηκτικά

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το ipilimumab έχει χορηγηθεί περίπου σε 10.000 ασθενείς σε ένα κλινικό πρόγραμμα το οποίο αξιολόγησε τη χρήση του με διάφορες δόσεις και τύπους όγκων. Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, τα δεδομένα παρακάτω αποτυπώνουν την έκθεση σε ipilimumab στα 3 mg/kg σε κλινικές δοκιμές μελανώματος. Στη μελέτη Φάσης 3 MDX010-20, (βλέπε παράγραφο 5.1), οι ασθενείς έλαβαν ένα διάμεσο 4 δόσεων (εύρος 1-4).

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

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

β. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, οι οποίοι έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε κλινικές δοκιμές (n = 767), παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία συστήματος οργάνων σύμφωνα με την συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό σε

HLA-A2*0201 θετικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ipilimumab στην MDX010-20, ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα συνολικά.

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

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)^α	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	σηψαιμία ^β , σηπτική καταπληξία ^β , ουρολοίμωξη, λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	
Συχνές	πόνος από όγκο
Όχι συχνές	παρaneoπλασματικό σύνδρομο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	αναιμία, λεμφοπενία
Όχι συχνές	αιμολυτική αναιμία ^β , θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία
Μη γνωστές	αιματοφαγοκυτταρική ιστοκυττάρωση ^ε
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
Πολύ σπάνιες	αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	υποϋποφυσισμός (συμπεριλαμβάνεται η υποφυσίτιδα) ^γ , υποθυρεοειδισμός ^γ
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^γ , δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, υπερθυρεοειδισμός ^γ , υπογοναδισμός
Σπάνιες	αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ^δ , θυρεοειδίτιδα ^δ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
Συχνές	αφυδάτωση, υποκαλιαιμία
Όχι συχνές	υπονατρίαμια, αλκάλωση, υποφωσφοραιμία, σύνδρομο λύσης όγκου, υπασβεστιαμία ^δ
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	συγχυτική κατάσταση
Όχι συχνές	μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία, λήθαργος
Όχι συχνές	σύνδρομο Guillain-Barré ^{β,γ} , μηνιγγίτιδα (ασηπτική), αυτοάνοση κεντρική νευροπάθεια (εγκεφαλίτιδα) ^δ , συγκοπή, κρανιακή νευροπάθεια, εγκεφαλικό οίδημα, περιφερική νευροπάθεια, αταξία, τρόμος, μυόκλωνος, δυσαρθρία
Σπάνιες	μυασθένια gravis ^δ
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα ^γ , αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, ιρίτιδα ^γ , οίδημα του οφθαλμού ^δ , βλεφαρίτιδα ^δ , μειωμένη οπτική οξύτητα, αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, επιπεφυκίτιδα
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada ^ε
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	αρρυθμία, κοιλική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπόταση, έξαψη
Όχι συχνές	αγγειίτιδα, αγγειοπάθεια ^β , περιφερική ισχαιμία, ορθοστατική υπόταση
Σπάνιες	κροταφική αρτηρίτιδα ^δ
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	δύσπνοια, βήχας
Όχι συχνές	αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ^β , διήθηση πνεύμονα, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια ^γ , έμετος, ναυτία

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

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

^β Συμπεριλαμβάνεται η θανατηφόρος έκβαση.

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

^δ Στοιχεία εκτός των 9 ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών στο μελάνωμα συμπεριλήφθηκαν στον καθορισμό των συχνοτήτων.

^ε Μετεγκριτικό συμβάν (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στον Πίνακα 2 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν άλλες δόσεις (είτε < ή > 3 mg/kg) ipilimumab σε κλινικές δοκιμές μελανώματος. Αυτές οι πρόσθετες αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε συχνότητα <1% εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά:

μηνιγγισμός, μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιομυοπάθεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα, οζώδες ερύθημα, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, υπερυποφυσισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, λοιμώδης περιτονίτιδα, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, φαινόμενο Raynaud, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, σαρκοείδωση, μειωμένη γοναδοτροφίνη αίματος, λευκοπενία, πολυκυτταραιμία, λεμφοκυττάρωση, μυοσίτιδα του οφθαλμού και νευροαισθητήρια υποακοΐα.

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

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Με εξαίρεση τις περιπτώσεις στις οποίες επισημαίνεται, τα δεδομένα για τις παρακάτω επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) ή ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με gp100 (n = 380) σε μια μελέτη Φάσης 3 του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος (MDX010-20, βλέπε παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Γαστρεντερικές αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

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

Ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

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

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

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

Δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Το ipilimumab σχετίζεται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Θανατηφόρος τοξική επιδερμική νεκρόλυση

(συμπεριλαμβανομένου του SJS) έχει αναφερθεί σε < 1% των ασθενών που έλαβαν ipilimumab σε συνδυασμό με gp100 (βλέπε παράγραφο 5.1). Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) έχει αναφερθεί σπάνια με το ipilimumab σε κλινικές μελέτες και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία. Έχουν αναφερθεί περιστασιακά περιστατικά πεμφιγοειδούς κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

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

Νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

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

Ενδοκρινολογία που συνδέεται με το ανοσοποιητικό

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

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με το ανοσοποιητικό

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις που πιθανολογείται ότι συνδέονται με το ανοσοποιητικό, έχουν αναφερθεί σε < 2% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ipilimumab 3 mg/kg: ραγοειδίτιδα, ηωσινοφιλία, αύξηση λιπάσης και σπειραματονεφρίτιδα. Επιπροσθέτως, ιρίτιδα, αιμολυτική αναιμία, αυξήσεις αμυλάσης, πολυοργανική ανεπάρκεια και πνευμονίτιδα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με πεπτιδικό εμβόλιο gp100.

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, καθώς και στους ενήλικες.

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

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

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

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Ανοσογονικότητα

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

Κλινικές δοκιμές

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

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

MDX010-20

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

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

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

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

Τα διάμεσα και τα εκτιμώμενα ποσοστά OS στο 1 έτος και τα 2 έτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συνολική επιβίωση στην MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100^a n= 136
Διάμεση τιμή Μήνες (95% CI)	10 μήνες (8,0, 13,8)	6 μήνες (5,5, 8,7)
OS στο 1 έτος % (95% CI)	46% (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
OS στα 2 έτη % (95% CI)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

^a Το πεπτιδικό εμβόλιο gp100 αποτελεί πειραματικό φάρμακο ελέγχου.

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

Για ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε επανα-θεραπεία, το BORR ήταν 38% (3/8 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας με ipilimumab και 0% στην ομάδα με gp100. Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) (ορίζεται ως CR+PR+SD) ήταν 75% (6/8 ασθενείς) και 0% αντίστοιχα. Λόγω του περιορισμένου αριθμού των ασθενών σε αυτές τις αναλύσεις, δεν είναι δυνατόν να βγει οριστικό συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της επανα-θεραπείας του ipilimumab.

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

CA184-169

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

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

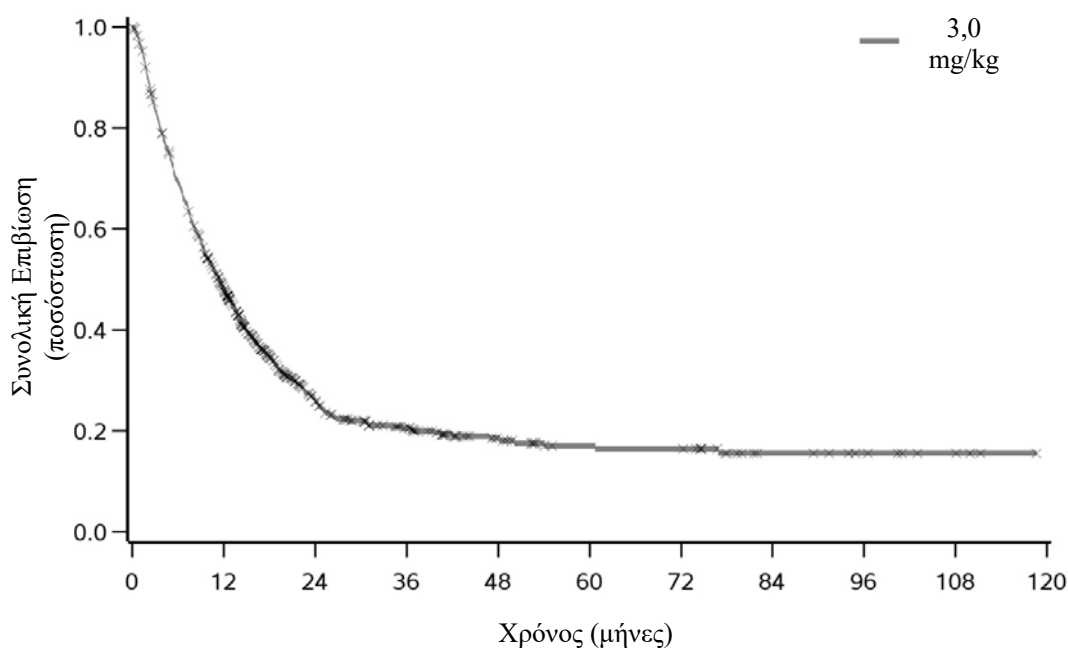
Άλλες μελέτες

Η Συνολική Επιβίωση της μονοθεραπείας ipilimumab 3 mg/kg σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 (N= 78 τυχαιοποιημένοι) και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία από δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης (N= 273 και N= 157) ήταν γενικά σταθερή. Στις δύο μελέτες παρατήρησης, το 12,1% και 33,1 % των ασθενών είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο τη χρονική περίοδο διάγνωσης του προχωρημένου μελανώματος. Σε αυτές τις μελέτες, το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης μετά από 1 χρόνο ήταν 59,2% (95% CI: 53,0 –

64,8) και 46,7% (95% CI: 38,1 – 54,9). Τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης μετά από 1 χρόνο, 2 χρόνια και 3 χρόνια σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία (N=78) συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, ήταν 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 – 42,9) και 23,7% (95% CI: 14,3 – 34,4) αντίστοιχα.

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

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



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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η CA184178 ήταν μία μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή, Φάσης 2 μελέτη σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με μη χειρουργήσιμο Σταδίου III ή Σταδίου IV κακόηθες μελάνωμα που έχουν λάβει ή δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το ipilimumab χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό

επιβίωσης στο 1 έτος. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, που ήταν το ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης (BORR), η σταθερή νόσος (SD), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), βασίστηκαν στα κριτήρια mWHO και προσδιορίστηκαν με αξιολόγηση από τον ερευνητή. Επίσης, αξιολογήθηκε η συνολική επιβίωση (OS). Η αξιολόγηση του όγκου πραγματοποιήθηκε την Εβδομάδα 12. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 1 έτος. Το ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg χορηγήθηκε σε τέσσερις ασθενείς και το ipilimumab στη δόση των 10 mg/kg χορηγήθηκε σε οκτώ ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άρρηνες (58%) και λευκοί (92%). Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη. Σταθερή νόσος επιτεύχθηκε για 260 ημέρες σε έναν ασθενή που έλαβε ipilimumab στη δόση των 3 mg/kg και για περίπου 14 μήνες σε έναν ασθενή που έλαβε ipilimumab στη δόση των 10 mg/kg. Δύο ασθενείς που έλαβαν ipilimumab 10 mg/kg εμφάνισαν μερική ανταπόκριση, η οποία στον έναν ασθενή διατηρήθηκε για διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους. Πρόσθετα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

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

^a ME= μη εκτιμήσιμη

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρεις-υδροχλωρική (υδροχλωρική 2-αμινο-2-υδροξυμεθυλο-1,3-προπανεδιόλη)
Νάτριο χλωριούχο
Μαννιτόλη (E421)
Πεντετικό οξύ (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ)
Πολυσορβικό 80
Νατρίου υδροξειδίο (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 έτη

Μετά το άνοιγμα

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πάμα (επικάλυση από βουτυλικό καουτσούκ) και αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1.

40 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πάμα (επικάλυση από βουτυλικό καουτσούκ) και αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Υπολογισμός της δόσης:

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

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

Προετοιμασία της έγχυσης:

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το YERVOY μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

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

BHMA 1

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

BHMA 2

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

Χορήγηση:

Η έγχυση του YERVOY δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία ένεση (bolus).

Χορηγίστε το διάλυμα YERVOY με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών.

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

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

Η έγχυση του YERVOY είναι συμβατή με:

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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/698/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουλίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

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

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

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

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

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

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

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα εξασφαλίσει ότι σε όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το YERVOY παρέχονται τα παρακάτω:

- Φυλλάδιο για τον Επαγγελματία Υγείας (FAQ)
- Φυλλάδια με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή συμπεριλαμβανομένων των Καρτών Προειδοποίησης

Βασικά στοιχεία του Φυλλαδίου για τον Επαγγελματία Υγείας:

- Συνοπτική εισαγωγή στο ipilimumab (ένδειξη και σκοπός αυτού του εργαλείου).
- Κατάλογος σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό (irARs) και των συμπτωμάτων τους, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ):
 - Φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως κολίτιδα, που μπορεί να οδηγήσει σε διάρρηξη εντέρου
 - Φλεγμονή του ήπατος, όπως ηπατίτιδα, που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ήπατος
 - Φλεγμονή του δέρματος που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δερματική αντίδραση (τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
 - Φλεγμονή των νεύρων που μπορεί να οδηγήσει στη νευροπάθεια
 - Φλεγμονή του ενδοκρινικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αδένων της υπόφυσης, του επινεφριδίου και του θυρεοειδούς
 - Φλεγμονή των ματιών
 - Άλλες σχετιζόμενες irARs (π.χ. πνευμονίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, πολυοργανική ανεπάρκεια...)
 - Σοβαρή αντίδραση κατά την έγχυση
- Πληροφορίες για το ότι το ipilimumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες σε πολλά μέρη του σώματος και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο και απαιτεί την πρόωρη παρέμβαση, όπως περιγράφεται στις κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ.
- Σημασία της αξιολόγησης των ελέγχων της ηπατικής λειτουργίας (LFT), TSH και των σημάδιων/συμπτωμάτων των irARs πριν από κάθε θεραπεία.
- Παρακολούθηση των ασθενών λόγω της καθυστερημένης έναρξης (μήνες μετά από τη θεραπεία) των irARs.
- Υπενθύμιση για τη διανομή του Φυλλαδίου Πληροφοριών για τον Ασθενή και για την εκπαίδευση των ασθενών/αυτών που τους φροντίζουν για τα συμπτώματα των irARs και την ανάγκη αναφοράς τους αμέσως στον γιατρό.

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

- Συνοπτική εισαγωγή στην ένδειξη του ipilimumab και σκοπός αυτού του εργαλείου.
- Πληροφορίες για το ότι το ipilimumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες σε πολλά μέρη του σώματος και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο και πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως.
- Αίτημα να ενημερωθεί ο γιατρός για όλες τις ιατρικές συνθήκες πριν από τη θεραπεία.
- Περιγραφή των κύριων συμπτωμάτων των irARs και της σπουδαιότητας της ενημέρωσης του θεράποντα ιατρού τους αμέσως εάν τα συμπτώματα εμφανιστούν, επιμένουν ή επιδεινωθούν.
 - Γαστρεντερικά: διάρροια, αίμα στα κόπρανα, κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετος
 - Ηπατικά: κιτρίνισμα του δέρματος ή των λευκών των ματιών
 - Δερματικά: εξάνθημα, φλύκταινες και/ή ξεφλούδισμα, πληγές του στόματος
 - Ματιών: θαμπή όραση, αλλαγές στην όραση, πόνος στα μάτια
 - Γενικά: πυρετός, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, ζάλη ή λιποθυμία, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγία, αδυναμία, μούδιασμα των ποδιών, βραχιόνων ή προσώπων, αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως λιγότερη σεξουαλική ορμή, ευερεθιστότητα ή τάση να ξεχνάει
- Τη σημασία του να μην προσπαθήσει κάποιος να αυτό-θεραπεύσει οποιαδήποτε συμπτώματα χωρίς να συμβουλευτεί τον Επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψής τους πρώτα.

- Σελιδοδείκτης που συμπεριλαμβάνει τη διεύθυνση του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης στην ιστοσελίδα της EMA.
- Τη σημασία του να έχει πάντα κάποιος μαζί του την αφαιρούμενη σε μέγεθος για το πορτοφόλι Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, για να την παρουσιάσει σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις στους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης πέρα από αυτόν που συνταγογραφεί το φάρμακο (π.χ. επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης έκτακτης ανάγκης). Η Κάρτα υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφερθούν αμέσως στο γιατρό/τη νοσοκόμα. Περιέχει επίσης συμβουλές για να εισαγάγει τις λεπτομέρειες επαφών του γιατρού και να προειδοποιήσει άλλους γιατρούς ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με το ipilimumab.

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg ipilimumab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ipilimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

50 mg/10 ml

200 mg/40 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

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

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

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

Μόνο για μια χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
<NN:>

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

YERVOY 5 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
Ipilimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Στείρο πυκνό διάλυμα

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

Μόνο για μια χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το YERVOY

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το YERVOY

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το YERVOY.
 - **φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)** που μπορεί να επιδεινωθεί σε αιμορραγίες ή διάτρηση εντέρου. Σημεία και συμπτώματα της κολίτιδας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), ένα αυξημένο αριθμό εντερικών κενώσεων σε σχέση με το σύνηθες αίμα στα κόπρανά σας ή σκουρόχρωμα κόπρανα, πόνο ή ευαισθησία στην περιοχή του στομάχου σας.
 - **φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)** που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ήπατος. Σημεία και συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, κόπωση.
 - **φλεγμονή του δέρματος** που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (γνωστή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)). Τα σημεία και τα συμπτώματα της σοβαρής δερματικής αντίδρασης μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, δέρμα που ξεφλουδίζει, ξηροδερμία, πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων,

αύξηση των ηωσινόφιλων (τύπος λευκοκυττάρων) και επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες. Επισημαίνεται ότι η αντίδραση που ονομάζεται DRESS μπορεί να εμφανιστεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση.

- **φλεγμονή των νεύρων** που μπορεί να οδηγήσει στην παράλυση. Συμπτώματα των προβλημάτων των νεύρων μπορεί να συμπεριλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα χέρια ή στα πόδια σας, απώλεια συνείδησης ή δυσκολία στην αφύπνιση.
- **φλεγμονή στους ορμονοπαραγωγούς αδένες** (ειδικά της υπόφυσης, του επινεφριδίου και του θυρεοειδή) που μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λειτουργίας των αδένων αυτών. Σημεία και συμπτώματα ότι δεν λειτουργούν οι αδένες σας σωστά μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πονοκέφαλοι, θαμπή όραση ή διπλωπία, κόπωση, μειωμένη γενετήσια ορμή, συμπεριφορικές αλλαγές.
- **φλεγμονή των ματιών.** Σημεία και συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν ερυθρότητα στο μάτι, πόνος στο μάτι, προβλήματα στην όραση ή θαμπή όραση.
- **αιματοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση.** Μία σπάνια ασθένεια στην οποία το ανοσοποιητικό μας σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά από τα κατά τα άλλα φυσιολογικά κύτταρα καταπολέμησης λοιμώξεων που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διογκωμένο ήπαρ ή/και σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα αναπνοής, εύκολο μωλωπισμό, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε κάποια από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα ή αν αυτά επιδεινωθούν. **Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να αποτρέψει πιο σοβαρές επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας, να καθυστερήσει την επόμενη δόση YERVOY ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με YERVOY.

Παρακαλώ σημειώστε ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα **καθυστερούν μερικές φορές**, και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Πριν από την θεραπεία, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα κάνετε επίσης **εξετάσεις αίματος** πριν από την θεραπεία.

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλεύτη σας πριν σας χορηγηθεί το YERVOY

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και YERVOY

Πριν σας χορηγηθεί το YERVOY, ενημερώστε το γιατρό σας

- αν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα του YERVOY. Ωστόσο, όταν είστε σε θεραπεία με YERVOY, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή ώστε να μειωθούν οι παρενέργειες που έχετε με YERVOY.
- αν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα που σταματούν την πήξη του αίματος (αντιπηκτικά). Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα αιμορραγίας στο στομάχι ή στο έντερο, η οποία είναι μια παρενέργεια του YERVOY.

- αν σας έχει πρόσφατα συνταγογραφηθεί Zelboraf (βεμουραφενίμπη, ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία του μελανώματος). Όταν το YERVOY χορηγείται μετά από προηγούμενη χορήγηση βεμουραφενίμπης μπορεί να υπάρξει ένας αυξημένος κίνδυνος για δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

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

Κύηση και θηλασμός

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

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

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

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Το YERVOY περιέχει νάτριο

Ενημερώστε το γιατρό σας αν βρίσκεστε σε δίαιτα πτωχή σε νάτριο (πτωχή σε αλάτι) πριν σας χορηγηθεί το YERVOY. Περιέχει 2,3 mg νατρίου ανά ml πυκνού διαλύματος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το YERVOY

Πώς χορηγείται το YERVOY

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

Θα σας χορηγηθεί με τη μορφή έγχυσης (στάγδην) σε μια φλέβα (ενδοφλέβια) για διάστημα 90 λεπτών.

Πόσο YERVOY χορηγείται

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg ipilimumab ανά κιλό σωματικού σας βάρους.

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

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

Αν χάσετε μια δόση του YERVOY

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

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το YERVOY

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Προσέξτε για σημαντικά συμπτώματα φλεγμονής

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

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

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

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

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

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- πόνος από όγκο
- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση σωματικού βάρους, υπολειτουργία της υπόφυσης
- αφυδάτωση
- σύγχυση
- βλάβη στα νεύρα (που προκαλεί πόνο, αδυναμία και κράμπες), ζάλη, πονοκέφαλος
- θαμπή όραση, πόνος στα μάτια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, προσωρινή ερυθρότητα στο πρόσωπο και στο λαιμό, αίσθημα έντονης ζέστης με εφίδρωση και ταχυκαρδία
- λαχάνιασμα, βήχας
- αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου, φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα), δυσκοιλιότητα, αίσθημα καύσους στομάχου, στομαχικό πόνο
- μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος

- φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας ενός συγκεκριμένου οργάνου
- φλεγμονή και ερυθρότητα του δέρματος, αλλαγή του χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (λευκή), κνίδωση (κνησμάδες, τραχύ εξάνθημα), απώλεια ή αδυνατίσμα των μαλλιών, υπερβολική νυκτερινή εφίδρωση, ξηροδερμία
- μυαλγία και αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί
- ρίγη, έλλειψη ενέργειας, οίδημα, πόνος
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- απώλεια βάρους

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

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

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

- πολυοργανική δυσλειτουργία, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση του φαρμάκου
- μεταβολή στο χρώμα των τριχών

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους)

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

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

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

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση δυνητικά απειλητική για τη ζωή

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

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

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

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

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

- ένας τύπος νόσου που προκαλεί φουσκάλες στο δέρμα (ονομάζεται πεμφιγοειδές)

- μία κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα καταπολέμησης λοιμώξεων που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (ονομάζεται αιματοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση)

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

Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Μεταβολές στα αποτελέσματα εξετάσεων

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσεται το YERVOY

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

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

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το YERVOY

- Η δραστική ουσία είναι το ipilimumab.
Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ipilimumab.
Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 50 mg ipilimumab.
Κάθε φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 200 mg ipilimumab.

- Τα άλλα συστατικά είναι Τρεις-υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο (βλέπε παράγραφο 2 "Το YERVOY περιέχει νάτριο"), μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του YERVOY και περιεχόμενο της συσκευασίας

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb 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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

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

Υπολογισμός της δόσης:

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

- Κάθε φιαλίδιο 10 ml πυκνού διαλύματος YERVOY παρέχει 50 mg ipilimumab. Κάθε φιαλίδιο 40 ml παρέχει 200 mg ipilimumab.

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

Προετοιμασία της έγχυσης:

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το YERVOY μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

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

ΒΗΜΑ 1

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

ΒΗΜΑ 2

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

Χορήγηση:

Η έγχυση του YERVOY δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία ένεση (bolus injection). Χορηγείστε το διάλυμα YERVOY με ενδοφλέβια έγχυση σε **διάστημα 90 λεπτών**.

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

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

Η έγχυση του YERVOY είναι συμβατή με:

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

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

Συνθήκες αποθήκευσης και διάρκεια ζωής:

Κλειστό φιαλίδιο

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

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

Έγχυση YERVOY

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

Απόρριψη:

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