

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YERVOY 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 5 mg ипилимумаб (ipilimumab).

Един 10 ml флакон съдържа 50 mg ипилимумаб.

Един 40 ml флакон съдържа 200 mg ипилимумаб.

Ипилимумаб е напълно човешко анти-CTLA-4 моноклонално антитяло (IgG1k) произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml концентрат съдържа 0,1 mmol натрий, което се равнява на 2,30 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до слабо опалесцираща, безцветна до бледожълта течност, която може да съдържа малко (на брой) частици и има pH 7,0 и осмоларитет 260-300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

YERVOY като монотерапия или в комбинация с ниволумаб е показан за лечение на авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни и юноши на и над 12 години (вж. точка 4.4).

В сравнение с ниволумаб като монотерапия, повишаване на преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб е установено само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

YERVOY в комбинация с ниволумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/висок риск (вж. точка 5.1).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

YERVOY в комбинация с ниволумаб и 2 цикъла платина-базирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение на метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при възрастни, чиито тумори нямат сенсibiliзиращи EGFR мутации или ALK транслокации.

Злокачествен мезотелиом на плеврата (MPM)

YERVOY в комбинация с ниволумаб е показан за първа линия лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен злокачествен мезотелиом на плеврата.

Колоректален карцином (CRC) с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (dMMR) или висока микросателитна нестабилност (MSI-H)

YERVOY в комбинация с ниволумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или микросателитна нестабилност след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин (вж. точка 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

YERVOY в комбинация с ниволумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с неоперабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и провежда под наблюдението на лекар, специализиран в лечението на ракови заболявания.

Изследване на PD-L1

Ако е посочено в показанието, изборът на пациент за лечение с YERVOY въз основа на туморната PD-L1 експресия трябва да бъде потвърден чрез валидиран тест (вж. точка 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

YERVOY като монотерапия

Меланом

Възрастни и юноши на и над 12 години

Препоръчаната начална доза YERVOY е 3 mg/kg приложени интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици – общо 4 дози. Пациентите трябва да получат целия индукционен режим (4 дози) в зависимост от поносимостта, въпреки появата на нови лезии или разрастване на съществуващи лезии. Оценката на клиничния отговор трябва да се направи само след завършване на индукционната терапия.

YERVOY в комбинация с ниволумаб

Меланом

При възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg препоръчителната доза е 3 mg/kg ипилимумаб в комбинация с 1 mg/kg ниволумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага интравенозно ниволумаб като монотерапия с доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици (вж. точки 5.1 и 5.2), както е представено в Таблица 1. Във фазата на монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 240 mg на всеки 2 седмици; или
- 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 480 mg на всеки 4 седмици.

При юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg препоръчителната доза е 3 mg/kg ипилимумаб в комбинация с 1 mg/kg ниволумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага интравенозно ниволумаб като монотерапия с доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици **или** 6 mg/kg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1 и 5.2), както е представено в Таблица 1. Във фазата на монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици; **или**
- 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 6 mg/kg на всеки 4 седмици.

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	Възрастни и юноши на и над 12 години: 1 mg/kg за 30 минути	Възрастни и юноши (на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg): 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути Юноши (на и над 12 години и с тегло под 50 kg): 3 mg/kg на всеки 2 седмици за 30 минути или 6 mg/kg на всеки 4 седмици за 60 минути
Ипилимумаб	Възрастни и юноши на и над 12 години: 3 mg/kg за 30 минути	-

Бъбречноклетъчен карцином и колоректален карцином с dMMR или MSI-H

Препоръчителната доза е 1 mg/kg ипилимумаб в комбинация с 3 mg/kg ниволумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага интравенозно ниволумаб като монотерапия с доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици (само RCC), както е представено в Таблица 2. Във фазата на монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията на ипилимумаб и ниволумаб, ако се прилага с доза 240 mg на всеки 2 седмици; **или**
- 6 седмици след последната доза от комбинацията на ипилимумаб и ниволумаб, ако се прилага с доза 480 mg на всеки 4 седмици (само RCC).

Таблица 2: Препоръчителни дози и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб при RCC и dMMR или MSI-H CRC

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	3 mg/kg за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути (само RCC)
Ипилимумаб	1 mg/kg за 30 минути	-

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Препоръчителната доза е 1 mg/kg ипилимумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици в комбинация с 360 mg ниволумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици. Лечението продължава до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Препоръчителната доза е 1 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици в комбинация с 3 mg/kg ниволумаб на всеки 2 седмици или 360 mg ниволумаб на

всеки 3 седмици, прилаган интравенозно за 30 минути. Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

YERVOY в комбинация с ниволумаб и химиотерапия

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

Препоръчителната доза е 1 mg/kg ипилимумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 360 mg, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици. След завършване на 2 цикъла на химиотерапия, лечението продължава с 1 mg/kg ипилимумаб на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 360 mg, прилаган интравенозно на всеки 3 седмици. Лечението се препоръчва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Продължителност на лечението

Лечението с YERVOY в комбинация с ниволумаб, трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост (и до максималната продължителност на терапията, ако е посочена като индикация).

Наблюдавани са атипични отговори (напр. първоначално преходно увеличаване на размера на тумора или малки нови лезии в рамките на първите няколко месеца, последвано от свиване на тумора). При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително да се продължи лечението с YERVOY в комбинация с ниволумаб до потвърждаване на прогресията.

Чернодробни функционални тестове (Liver function tests, LFT) и тиреоидни функционални тестове трябва да бъдат оценявани на изходно ниво и преди всяка доза YERVOY. Освен това по време на лечението с YERVOY е необходимо да се следят всички признаци и симптоми на нежелани реакции, свързани с имунната система, включително диария и колит (вж. Таблици 3А, 3Б и точка 4.4).

Деца на възраст под 12 години

Безопасността и ефикасността на ипилимумаб при деца на възраст под 12 години все още не е установена.

Трайно прекратяване на лечението или отлагане на приложението на дози

Овладеяването на имуносвързани нежелани реакции може да наложи отлагане на доза или трайно прекратяване на лечението с YERVOY и започване на системно лечение с високи дози кортикостероиди. В някои случаи, може да се обмисли добавяне на друга имуносупресивна терапия (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва увеличаване или намаляване на дозата. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

В Таблици 3А и 3Б са дадени насоки за трайно прекратяване на терапията или отлагане на дози YERVOY като монотерапия, а в Таблица 3С – за YERVOY в комбинация с ниволумаб или приложение на втората фаза на терапията (ниволумаб като монотерапия) след комбинирано лечение. Подробни указания за овладеяване на имуносвързани нежелани реакции, са дадени в точка 4.4.

Таблица 3А Кога да се прекрати трайно лечението с YERVOY като монотерапия

<p>Прекратете трайно лечението с YERVOY при пациенти със следните нежелани реакции. За овладяване на тези нежелани реакции може да се наложи и прилагането на системна високодозова кортикостероидна терапия, ако има доказателства или съмнение, че реакциите са имуносвързани (вж. точка 4.4 за подробни указания).</p>	
<p>Нежелани реакции</p>	<p>NCI-CTCAE v4 степен^a</p>
<p>Гастроинтестинални: Тежки симптоми (коремна болка, тежка диария или значителна промяна в броя на изпражненията, кръв в изпражненията, гастроинтестинален кръвоизлив, гастроинтестинална перфорация)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Диария или колит степен 3 или 4
<p>Чернодробни: Силно повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), или на общия билирубин или симптоми на хепатотоксичност</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Степен 3 или 4 повишение на AST, ALT или общ билирубин
<p>Кожни: Животозастрашаващ кожен обрив (включително синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза) или тежък широкоразпространен пруритус, който пречи на ежедневните дейности или изисква медицинска намеса</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Обрив степен 4 или пруритус степен 3
<p>Неврологични: Новонастъпила или влошаваща се тежка моторна или сензорна невропатия</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Степен 3 или 4 моторна или сензорна невропатия
<p>Други органни системи^б: (например нефрит, пневмонит, панкреатит, неинфекциозен миокардит, диабет)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq Степен 3 имуносвързани реакции^в ▪ \geq Степен 2 за имуносвързани нарушения на окото, които НЕ се повлияват от топикална имуносупресивна терапия ▪ Степен 4 диабет

^a Степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния институт по ракови заболявания, версия 3,0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0) (NCI-CTCAE v4).

^б Всички други нежелани реакции, за които има доказателства или съмнения, че са свързани с имунната система, трябва да се степенуват в съответствие с CTCAE. Решението за прекратяване приема на YERVOY трябва да се основава на тежестта на нежеланите реакции.

^в Пациенти с тежка (степен 3 или 4) ендокринопатия, контролирана с хормонозаместваща терапия, могат да продължат лечението.

Таблица 3Б Кога да се отложи доза YERVOY като монотерапия

Отлагане на YERVOY доза^a при пациенти със следните имуносвързани нежелани реакции. Вижте точка 4.4 за подробни указания относно овладяването им.	
Нежелани реакции	Действие
Гастроинтестинални: Умерена степен на диария или колит, които или не се контролират с медикаментозно лечение, или персистират [5-7 дни] или са рекурентни	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отложете доза докато нежеланата реакция отшуми до степен 1 или степен 0 (или се възстанови до изходно ниво). 2. Ако отшуми възобновете терапията.^г 3. Ако не отшуми продължете да отлагате приложението на дози до отшумяване на нежеланата реакция и след това възобновете лечението.^г 4. Преустановете приема на YERVOY, ако не настъпи подобрение до степен 1 или степен 0, или възстановяване до изходно ниво.
Чернодробни: Повишение степен 2 на AST, ALT или на общия билирубин	
Кожни: Умерен до тежък (степен 3) ^б кожен обрив или (степен 2) разпространен/интензивен пруритус независимо от етиологията	
Ендокринни: Тежки нежелани реакции на ендокринните жлези, като например хипофизит и тиреоидит, които не се контролират адекватно с хормонозаместваща терапия или с високодозова имunosupресивна терапия	
Степен 3 диабет	
Неврологични: Умерена (степен 2) ^б необяснена моторна невропатия, мускулна слабост или сензорна невропатия (продължаваща повече от 4 дни)	
Други умерени нежелани реакции^в	

^a Не се препоръчва намаляване на дозата на YERVOY.

^б Степените на токсичност отговарят на критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния институт по ракови заболявания, версия 3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) (NCI-CTCAE v4).

^в Всички други нежелани реакции на органични системи, които се считат за имуносвързани, трябва да се степенуват според CTCAE. Решението за отлагане на планирана доза трябва да се основава на тежестта на нежеланите реакции.

^г До първото настъпило събитие: прилагане на всичките 4 дози или 16 седмици след прилагането на първата доза.

Таблица 3С: Препоръчителни модификации на лечението с YERVOY в комбинация с ниволумаб или приложение на втората фаза от терапията (ниволумаб като монотерапия) след комбинирана терапия

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан пневмонит	Пневмонит степен 2	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите, подобряване на рентгенографските промени и до приключване на кортикостероидната терапия
	Пневмонит степен 3 или 4	Окончателно прекратяване на лечението
Имуносвързан колит	Диария или колит степен 2	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е била необходима такава
	Диария или колит степен 3 или 4	Окончателно прекратяване на лечението

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан хепатит	Повишение степен 2 на аспартат аминотрансферазата (AST), аланин аминотрансферазата (ALT) или на общия билирубин	Отлагане на приложението на дозата(ите) до възстановяване на лабораторните стойности до изходните нива и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е била необходима такава Окончателно прекратяване на лечението
	Степен 3 или 4 повишение на AST, ALT или на общия билирубин	
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	Повишение степен 2 или 3 на креатинина	Отлагане на приложението на дозата(ите) докато стойността на креатинина се възстанови до изходно ниво и до приключване на кортикостероидната терапия Окончателно прекратяване на лечението
	Повишение степен 4 на креатинина	
Имуносвързани ендокринопатии	Симптоматични хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит степен 2 или 3, Надбъбречна недостатъчност степен 2 Диабет степен 3	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия (ако е била необходима такава за симптоми на остро възпаление). Лечението може да бъде продължено при наличие на хормонозаместваща терапия ^a , в случай че няма симптоматика Окончателно прекратяване на лечението
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Хипофизит степен 4 Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 Диабет степен 4	
Имуносвързани кожни нежелани реакции	Обрив степен 3	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия Окончателно прекратяване на лечението Окончателно прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)
	Обрив степен 4	
	Синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	
Имуносвързан миокардит	Миокардит степен 2	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия ^b Окончателно прекратяване на лечението
	Миокардит степен 3 и 4	
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3 (първа проява) Степен 4 или рекурентна степен 3; персистираща степен 2 или 3 независимо от промени в лечението; невъзможност да се намали дозата на кортикостероидите до 10 mg преднизон или на негов еквивалент на ден	Отлагане на приложението на дозата(ите) Окончателно прекратяване на лечението

Бележка: Степените на токсичност са в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

^a Препоръка за прилагане на хормонозаместваща терапия е дадена в точка 4.4

^b При пациенти, които преди това са имали имуносвързан миокардит, не е известна безопасността от повторно започване на терапията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

Лечението с YERVOY в комбинация с ниволумаб трябва да се прекрати окончателно при:

- нежелани реакции степен 4 или повтарящи се нежелани реакции степен 3;
- персистиращи нежелани реакции степен 2 или 3 въпреки прилагане на терапия.

В случаите на комбинирано приложение на YERVOY с ниволумаб, при отлагане на приложението на единия от двата продукта, приложението на втория също трябва да се отложи. Ако, след отлагане, приложението бъде продължено, лечението с комбинацията или с ниволумаб като монотерапия може да бъде възобновено след оценка на отделния пациент.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на YERVOY като монотерапия при деца на възраст под 12 години все още не е установена. Много ограничени данни са налични. YERVOY не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст.

Безопасността и ефикасността на YERVOY в комбинация с ниволумаб при деца под 18 години все още не са установени освен при юноши на и над 12 години с меланом. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2.

Старческа възраст

Не се съобщава за големи различия по отношение на безопасност и ефикасност между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Данните от пациенти на 75 или повече години с RCC при първа линия на терапия са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация (вж. точка 5.1). Не е необходимо да се коригира дозата в тази популация (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на YERVOY не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните резултати при тази популация, не е необходимо да се прави корекция на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на YERVOY не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ не е необходимо да се прави корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). YERVOY трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нива на трансaminaзите ≥ 5 x ГГН или ниво на билирубина > 3 x ГГН на изходно ниво (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

YERVOY е за интравенозно приложение. Препоръчителният период на инфузията е 30 минути.

YERVOY може да се използва за интравенозно приложение без разреждане или може да се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор до концентрации между 1 и 4 mg/ml.

YERVOY не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция.

Когато се прилага в комбинация с ниволумаб или в комбинация с ниволумаб и химиотерапия, първо трябва да се прилага ниволумаб, след това YERVOY и в същия ден след това химиотерапията (ако е приложимо). За всяка инфузия трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри.

За указания относно приготвяне и работата с лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Оценка на PD-L1 статуса

При оценката на PD-L1 статуса на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Когато ипилимумаб се прилага в комбинация, вижте кратката характеристика на другите компоненти на комбинираната терапия преди да започнете терапията. За допълнителна информация относно предупреждения и предпазни мерки, свързани с терапията с ниволумаб, моля вижте КХП на ниволумаб. При повечето имуносвързани нежелани реакции се наблюдава подобрение или те отшумяват при подходящо лечение, включващо въвеждането на кортикостероиди и модификации в лечението (вж. точка 4.2). Имуносвързани нежелани реакции се проявяват с по-висока честота, когато ниволумаб се прилага в комбинация с ипилимумаб, в сравнение с ниволумаб като монотерапия.

Сърдечни и белодробни нежелани реакции, включително белодробна емболия, също са съобщавани при комбинирана терапия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за сърдечни и белодробни нежелани реакции продължително време, както и за клинични признаци, симптоми и промени в лабораторните показатели, които са индикация за електролитни нарушения и дехидратация, преди и периодично по време на лечението. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се прекрати при поява на животозастрашаващи или повтарящи се тежки сърдечни и белодробни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат под продължително наблюдение (най-малко до 5 месеца след последната доза), тъй като е възможно да настъпи нежелана реакция, свързана с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, във всеки момент по време на или след прекратяване на лечението.

Имуносвързани реакции

Ипилимумаб се свързва с възпалителни нежелани реакции в резултат на повишена или ексцесивна имунна активност (имуносвързани нежелани реакции), вероятно свързани с механизма на действие. Имуносвързаните нежелани реакции, които могат да бъдат тежки или животозастрашаващи, може да засегнат гастроинтестиналната система, черния дроб, кожата, ендокринната или други органни системи. Макар, че повечето имуносвързани нежелани реакции настъпват през индукционния период на лечението, има съобщения и за такива, които се наблюдават месеци след приложение на последната доза ипилимумаб. Освен ако не е идентифицирана друга етиология, реакции като диария, по-често изхождане, кръв в изпражненията, повишени стойности на чернодробните функционални показатели, обрив и ендокринопатия трябва да се считат за възпалителни и свързани с приема на ипилимумаб. Ранното диагностициране и подходящото лечение са от особено значение за минимизиране на животозастрашаващите усложнения.

Възможно е да се наложи системно приложение на кортикостероиди във високи дози със или без допълнителна имunosупресивна терапия, за овладяване на тежките имunosвързани нежелани реакции.

По-долу са дадени указания за овладяване на имunosвързани нежелани реакции, специфични за ипилимумаб, използван като монотерапия или в комбинация с ниволимаб.

При подозирани имunosвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. Ако за лечение на нежелана реакция, която се е проявила в следствие от комбинираната терапия, се използва имunosупресия с кортикостероиди е необходимо при подобрене да се започне постепенно намаляване на дозата в продължение най-малко на 1 месец. Бързото намаляване на дозата може да доведе до влошаване или повторна поява на нежеланата реакция. Ако настъпи влошаване или липса на подобрене въпреки употребата на кортикостероиди, трябва да се добави имunosупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб не трябва да се възобновява, докато пациентът получава имunosупресивни дози кортикостероиди или друга имunosупресивна терапия. Необходимо е да се прилагат профилактично антибиотици за превенция на опортюнистични инфекции при пациенти на имunosупресивна терапия.

Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да бъде окончателно прекратено при появата на всяка рекурентна, тежка имunosвързана нежелана реакция и при всяка животозастрашаваща имunosвързана нежелана реакция.

Гастроинтестинални имunosвързани реакции

Ипилимумаб като монотерапия

Приложението на ипилимумаб се свързва със сериозни имunosвързани гастроинтестинални реакции. При клинични изпитвания се съобщава за смъртни случаи вследствие на гастроинтестинална перфорация (вж. точка 4.8).

При пациенти на монотерапия с ипилимумаб 3 mg/kg в хода на проучване фаза 3 на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом (MDX010-20, вж. точка 5.1), медианата на времето до поява на тежки или фатални (степен 3-5) гастроинтестинални имunosвързани реакции е 8 седмици (диапазон от 5 до 13 седмици) от началото на лечението. Съгласно даденото в протокола ръководство за поведение, отшумяване (определено като подобрене до лека степен [степен 1] или по-малко, или до достигане на изходните стойности на тежест) е настъпило в повечето случаи (90%) с медиана на времето от поява до отшумяване 4 седмици (диапазон от 0,6 до 22 седмици).

Пациентите трябва да се проследяват за гастроинтестинални признаци и симптоми, които могат да са показателни за имunosвързан колит или гастроинтестинална перфорация. Клиничните прояви могат да включват диария, честа дефекация, коремна болка или хематохезия, със или без повишена телесна температура. При клинични изпитвания имunosвързаният колит се свързва с данни за възпаление на лигавицата със или без улцерации, и лимфоцитна и неутрофилна инфилтрация. Постмаркетингови случаи на инфекция с/реактивиране на цитомегаловирус (CMV) са съобщени при пациенти с кортикостероид-рефрактерен имunosвързан колит. Изследване на изпражненията за наличие на инфекции трябва да се извършва при поява на диария или колит, за да се изключи инфекциозна или други алтернативна етиология.

Препоръките за лечение на диария или колит се основават на тежестта на симптомите (по NCI-CTCAE v4 класификация за тежест на нарушенията). Пациенти с лека до умерена (степен 1 или 2) диария (увеличаване броя на изпражненията до 6 на ден) или със съмнение за лек до умерен колит (например коремна болка или кръв в изпражненията) може да продължат лечението с ипилимумаб. Препоръчва се симптоматично лечение (например лоперамид,

заместване на течности) и стриктно проследяване. Ако леки до умерени симптоми се появят отново или персistirат в продължение на 5-7 дни, планираната доза ипилимумаб трябва да се отложи и да се започне кортикостероидна терапия (например преднизон 1 mg/kg перорално веднъж дневно или негов еквивалент). Ако настъпи отшумяване до степен 0-1 или връщане до изходните стойности, приложението на ипилимумаб може да бъде възобновено (вж. точка 4.2).

Приемът на ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при пациенти с тежка (степен 3 или 4) диария или колит (вж. точка 4.2) и незабавно да се започне системна високодозна интравенозна кортикостероидна терапия. (При клинични проучвания се използва метилпреднизолон 2 mg/kg/дневно). След постигане на контрол на диарията и другите симптоми, започването на постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите трябва да се базира на клинична преценка. При клинични изпитвания бързото намаляване на дозата (за периоди < 1 месец) води до повторна поява на диария или колит при някои пациенти. Пациентите трябва да се оценяват за данни за гастроинтестинална перфорация или перитонит.

Опитът от клинични изпитвания по отношение на лечението на кортикостероид-рефрактерна диария или колит, е ограничен. Добавянето на алтернативно имunosупресивно средство към схемата на лечение с кортикостероид трябва да се има предвид при кортикостероид-рефрактерен имunosвързан колит, ако са изключени други причини (включително инфекция с/реактивиране на цитомегаловирус (CMV), оценена с PCR на биопсичен материал за наличие на вируса и друга вирусна, бактериална и паразитна етиология). При клинични изпитвания е била добавена еднократна доза инфликсимаб 5 mg/kg, освен ако не е било противопоказано. Инфликсимаб не трябва да се използва при съмнение за гастроинтестинална перфорация или сепсис (вж. Кратката характеристика на продукта на инфликсимаб).

Имуносвързан колит

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Тежка диария или колит са наблюдавани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за появата на диария и други симптоми на колит, като например коремна болка и слуз или кръв в изпражненията. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При диария или колит степен 4, приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При диария или колит степен 3, наблюдавани при лечение с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, се налага окончателно прекратяване на лечението и включване на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При диария или колит степен 2, прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се отложи. Персистиращата диария трябва да се овладее с кортикостероиди, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквивалент. При настъпване на подобрение, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и окончателно да се прекрати приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб.

Имуносвързан пневмонит

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

С ипилимумаб в комбинация с ниволумаб са наблюдавани случаи на тежък пневмонит или интерстициална белодробна болест, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит, като например

рентгенографски промени (напр. фокални лезии тип матово стъкло, разпокъсани инфилтрати), диспнея и хипоксия. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При пневмонит степен 3 или 4, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 2 до 4 mg/kg/ден.

При степен 2 (симптоматичен) пневмонит, приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 2 до 4 mg/kg/ден и окончателно да се прекрати приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб.

Имуносвързана хепатотоксичност

Ипилимумаб като монотерапия

Приложението на ипилимумаб се свързва със сериозна имуносвързана хепатотоксичност. При клинични проучвания се съобщава за фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8).

При пациенти на монотерапия с ипилимумаб 3 mg/kg в проучване MDX010-20, времето до настъпване на умерена до тежка или фатална (степен 2-5) имуносвързана хепатотоксичност варира от 3 до 9 седмици от началото на лечението. Съгласно даденото в протокола ръководство за поведение, времето до отшумяване варира от 0,7 до 2 седмици.

Преди прилагането на всяка доза ипилимумаб е необходимо да се оценяват чернодробните трансаминази и билирубина, тъй като ранните промени в лабораторните показатели могат да бъдат показателни за появата на имуносвързан хепатит (вж. точка 4.2). Възможно е да настъпи повишение в стойностите на чернодробните функционални показатели при липса на клинични симптоми. Необходимо е повишените стойности на AST и ALT, или общия билирубин да бъдат подложени на оценка, за да се изключат други причини за чернодробно увреждане, включително инфекции, прогресия на тумора или съпътстваща терапия, и да се проследяват докато отшумят. Чернодробни биопсии от пациенти с имуносвързана хепатотоксичност показват данни за остро възпаление (неутрофили, лимфоцити и макрофаги).

При пациенти с повишение на трансаминази или общ билирубин степен 2, планираната доза ипилимумаб трябва да се отложи и стойностите на чернодробните функционални показатели да се проследяват докато отшумят. При подобрение, приложението на ипилимумаб може да бъде възобновено (вж. точка 4.2).

При пациенти с повишени трансаминази или общ билирубин степен 3 или 4, лечението трябва да се прекрати окончателно (вж. точка 4.2) и незабавно да се приложи системна високодозна интравенозна кортикостероидна терапия (например метилпреднизолон 2 mg/kg/ден или негов еквивалент). При такива пациенти стойностите на чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват до нормализирането им. След като симптомите отшумят и стойностите на чернодробните функционални тестове покажат трайно подобрение или се върнат до началните нива, започването на постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите трябва да се базира на клинична преценка. Постепенното намаляване на дозата трябва да става за период от най-малко 1 месец. Повишените стойности на чернодробните функционални показатели по време на намаляване на дозата могат да се овладеят с повишаване на дозата на кортикостероида и по-бавно намаляване на дозата.

При пациенти със значително повишение на чернодробните функционални показатели, които са рефрактерни на кортикостероидна терапия, може да се помисли за добавяне на алтернативно

имуносупресивно средство към кортикостероидния режим. При клинични проучвания е използван микофенолат мофетил при пациенти, които не показват клиничен отговор на кортикостероидната терапия или които са имали повишение на чернодробните функционални показатели по време на намаляване дозата на кортикостероидите, което не се овладява с повишаване на дозата на кортикостероидите (вж. Кратката характеристика на продукта на микофенолат мофетил).

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Тежки случаи на хепатит са наблюдавани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4.8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит, като например повишени трансаминази и общ билирубин. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или общия билирубин, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При степен 2 повишение на трансаминазите или общия билирубин, прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се отложи. Персистиращите повишения на тези лабораторни стойности трябва да се овладеят с кортикостероиди с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти. При настъпване на подобрение, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и окончателно да се прекрати приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля употребата на ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб при пациент, който е имал тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предходна имуностимулираща терапия за раково заболяване.

Ипилимумаб като монотерапия

Ипилимумаб се свързва със сериозни кожни нежелани реакции, които могат да бъдат имуносвързани. Наблюдавани са редки случаи на токсична епидермална некролиза (TEN) (включително синдром на Stevens-Johnson), някои с летален изход. При клинични изпитвания и по време на постмаркетингова употреба се съобщава също и за редки случаи на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.8).

DRESS представлява обрив с еозинофилия свързан с една или повече от следните характеристики: треска, лимфаденопатия, лицев едем и засягане на вътрешните органи (чернодробно, бъбречно, белодробно). DRESS може да се характеризира с дълъг латентен период (две до осем седмици) между експозицията на лекарствения продукт и началото на заболяването.

Индуцираните от ипилимумаб обрив и пруритус са преобладаващо леки до умерени (степен 1 или 2) и се повлияват от симптоматично лечение. При пациенти, получаващи ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия при MDX010-20, с медиана на времето до настъпване на умерени до тежки или фатални (степен 2-5) кожни нежелани реакции е 3 седмици (между 0,9-16 седмици) от началото на лечението. Съгласно даденото в протокола ръководство за поведение, в повечето случаи (87%) отшумяват с медиана на времето от настъпване до отшумяване 5 седмици (между 0,6-29 седмици).

Индуцираните от ипилимумаб обрив и пруритус трябва да се лекуват в зависимост от тяхната тежест. Пациенти с лек до умерен (степен 1 или 2) обрив могат да останат на терапия с

ипилимуаб със симптоматично лечение (например антихистамини). При пациенти с лек до умерен обрив или лек пруритус, който персистира 1-2 седмици и не се подобрява от прилагането на локални кортикостероиди, трябва да се приложи терапия с перорални кортикостероиди (например преднизон 1 mg/kg веднъж дневно или еквивалент).

При пациенти с тежък (степен 3) обрив, планираната доза ипилимуаб трябва да се отложи. Ако първоначалните симптоми се подобрят до леки (степен 1) или отшумят, терапията с ипилимуаб може да бъде възобновена (вж. точка 4.2).

Приложението на ипилимуаб трябва да бъде преустановено окончателно при пациенти с много тежък (степен 4) обрив или тежък (степен 3) пруритус (вж. точка 4.2) и незабавно да се приложи системна високодозова интравенозна кортикостероидна терапия (например метилпреднизолон 2 mg/kg/ден). Щом обривът и сърбежът бъдат овладяни, намаляването на дозата на кортикостероидите трябва да се базира на клинична преценка. Намаляването на дозата трябва да става постепенно за период от най-малко 1 месец.

Ипилимуаб в комбинация с ниволумаб

Наблюдаван е тежък обрив с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4.8). Лечението с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб трябва да се отложи при обрив степен 3 и прекрати при обрив степен 4. Лечението на тежък обрив трябва да се проведе с висока доза кортикостероид с доза 1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти.

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от тях с летален изход. В случай на поява на признаци или симптоми на SJS или TEN, лечението с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб трябва да бъде преустановено и пациентът да се насочи към специализирано звено, за да се оцени състоянието и да се предприеме лечение. Лечението с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб трябва трайно да се прекрати, ако пациента развие SJS или TEN (вж. точка 4.2).

Имуносвързани неврологични реакции

Ипилимуаб като монотерапия

Приложението на ипилимуаб се свързва със сериозни имуносвързани неврологични нежелани реакции. При клинични изпитвания се съобщава за фатален синдром на Guillain-Barré. Съобщава се и за симптоми подобни на миастения гравис (вж. точка 4.8). Пациентите могат да имат мускулна слабост. Възможно е да настъпи и сензорна невропатия.

Необяснените случаи на моторна невропатия, мускулна слабост или сензорна невропатия, които продължават повече от 4 дни, трябва да бъдат оценени и да се изключат невъзпалителни причини като прогресия на заболяването, инфекции, метаболитен синдром и съпътстваща терапия. При пациенти с умерена (степен 2) невропатия (моторна със или без сензорна), вероятно свързана с ипилимуаб, планираната доза трябва да бъде отложена. Ако неврологичните симптоми се нормализират до стойностите на изходно ниво, пациентът може да възобнови приема на ипилимуаб (вж. точка 4.2).

Лечението с ипилимуаб трябва окончателно да се преустанови при пациенти с тежка (степен 3 или 4) сензорна невропатия, за която се подозира, че е свързана с ипилимуаб (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да се лекуват съгласно институционалните насоки за лечение на сензорна невропатия и се приложи незабавно лечение с интравенозни кортикостероиди (например метилпреднизолон 2 mg/kg/ден).

Признаците за прогресия на моторна невропатия трябва да се считат за имуносвързани и да се овладяват съответно. Лечението с ипилимуаб трябва изобщо да се преустанови при пациенти с тежка (степен 3 или 4) моторна невропатия независимо от причините (вж. точка 4.2).

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Наблюдавани са тежки случаи на нефрит и бъбречна дисфункция с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4,8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на нефрит или бъбречна дисфункция. Повечето пациенти показват асимптоматични повишения на серумния креатинин. Трябва да се изключи свързана със заболяване етиология.

При повишение на серумния креатинин степен 4, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероид с доза 1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти.

При повишение на серумния креатинин степен 2 или 3 е необходимо да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне лечение с кортикостероид с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти. При настъпване на подобрение, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и окончателно да се прекрати приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб.

Имуносвързана ендокринопатия

Ипилимумаб като монотерапия

Ипилимумаб може да причини възпаление на органите на ендокринната система, проявяващо се като хипофизит, хипопитуитаризъм, надбъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, захарен диабет тип 1 и кетоацидоза (вж. точка 4.2 и 4.8), като пациентите развиват неспецифични симптоми, които могат да наподобяват такива, които се проявяват по други причини, например метастази в мозъка или основно заболяване. Най-честите клинични симптоми включват главоболие и умора. Симптомите могат да включват и дефекти в зрителното поле, поведенчески промени, електролитни нарушения и хипотония. Необходимо е да се изключи адренална криза като причина за симптомите на пациента. Клиничният опит при ендокринопатия, свързана с приема на ипилимумаб е ограничен.

При пациенти, получаващи ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия при MDX010-20, времето до настъпване на умерена до много тежка (степен 2-4) имуносвързана ендокринопатия варира от 7 до почти 20 седмици от началото на лечението. Имуносвързаната ендокринопатия, наблюдавана при клинични изпитвания, обикновено се контролира с имunosупресивна терапия и с хормонозаместваща терапия.

Ако има признаци на адренална криза, например тежка дехидратация, хипотония или шок, се препоръчва незабавно прилагане на интравенозни кортикостероиди с минералокортикоидна активност, и пациентът трябва да се оцени за наличие на сепсис или инфекции. Ако има признаци на надбъбречна недостатъчност, но пациентът не е в адренална криза, необходимо е да се направят допълнителни изследвания, включително лабораторни и образна диагностика. Разчитането на лабораторните резултати за оценка на ендокринната функция може да се извърши преди началото на терапията с кортикостероиди. Ако образното изследване на хипофизата или лабораторните показатели за ендокринната функция не са в норма, препоръчва се кратък курс високодозна кортикостероидна терапия (например дексаметазон 4 mg на всеки 6 часа или еквивалент) за лечение на възпалението на засегнатата жлеза, като планираната доза ипилимумаб трябва да се отложи (вж. точка 4.2). Към момента не е известно дали лечението с кортикостероиди повлиява обратимо дисфункцията на жлезата. Необходимо е също така да се започне подходяща хормонозаместваща терапия. Може да се наложи прилагането на дългосрочна хормонозаместваща терапия.

При симптоматичен диабет прилагането на ипилимумаб трябва да се прекрати и при необходимост трябва да се започне заместване с инсулин. Мониторингът на кръвната захар

трябва да продължи, за да се гарантира, че се използва подходящо заместване с инсулин. Приемът на ипилимумаб трябва да бъде окончателно преустановен при животозастрашаващ диабет.

След овладяване на симптомите и нормализиране на лабораторните показатели, когато общото подобрене в състоянието на пациента е очевидно, лечението с ипилимумаб може да бъде възобновено и започването на постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите трябва да се базира на клинична преценка. Намаляването на дозата трябва да става постепенно за период от най-малко 1 месец.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

При ипилимумаб в комбинация с ниволумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност), хипофизит (включително хипопитуитаризъм), захарен диабет и диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии и хипергликемия, и за промени в тиреоидната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано, въз основа на клинична оценка). Пациентите могат да проявят отпадналост, главоболие, промени в психичния статус, коремна болка, промени в ритъма на дефекация и хипотония или неспецифични симптоми, които могат да наподобяват такива поради други причини, като например мозъчни метастази или съпътстващо заболяване. Признаците и симптомите на ендокринопатии следва да се считат за имуносвързани, освен ако не е идентифицирана алтернативна етиология.

При симптоматичен хипотиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне адекватна заместителна терапия с тиреоидни хормони. При симптоматичен хипертиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне адекватно лечение с тиреостатици. При съмнение за остро възпаление на щитовидната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероид с доза 1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти. При настъпване на подобрене, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Необходимо е продължително проследяване на функцията на щитовидната жлеза, за да се гарантира, че съответната хормонозаместителна терапия е ефективна. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати при животозастрашаващ хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм.

При симптоматична надбъбречна недостатъчност степен 2, трябва да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне адекватна заместителна кортикостероидна терапия. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати при тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4) надбъбречна недостатъчност. Необходимо е продължително проследяване на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната кортикостероидна заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен хипофизит степен 2 или 3, трябва да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне адекватна заместителна хормонална терапия. Ако се подозира остро възпаление на хипофизната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероид с доза 1 до 2 mg/kg/ден метилпреднизолон или еквиваленти. При настъпване на подобрене, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати при животозастрашаващ (степен 4) хипофизит. Необходимо е продължително проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната хормонална заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен диабет, трябва да се отложи прилагането на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и да се започне адекватна заместителна терапия с инсулин. Необходимо е продължително проследяване на кръвната захар, за да се гарантира, че съответната инсулинова терапия е ефективна. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва окончателно да се прекрати при животозастрашаващ диабет.

Реакция, свързана с инфузията

Ипилимумаб като монотерапия или в комбинация с ниволумаб

Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията по време на клинични проучвания на ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4.8). В случай на тежка или животозастрашаваща реакция, свързана с инфузията инфузията с ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се прекрати и да се приложи подходящо медикаментозно лечение. Пациенти с лека или умерена реакция, свързана с инфузията могат да продължат да получават ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб при внимателно проследяване и премедикация в съответствие с местните ръководства за превенция на реакции, свързани с инфузията.

Други имуносвързани нежелани реакции

Ипилимумаб като монотерапия

Следните нежелани реакции, за които се подозира, че са имуносвързани, се съобщават при пациенти, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия при MDX010-20: увеит, еозинофилия, повишена липаза и гломерулонефрит. Освен това има съобщения за ирит, хемолитична анемия, повишена амилаза, мулти-органна недостатъчност и пневмонит при пациенти, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg + gp100 пептидна ваксина при MDX010-20. В постмаркетингово проучване са съобщени случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, серозно отлепване на ретината и неинфекциозен цистит (вж. точка 4.2 и 4.8).

Ако тези реакции са тежки (степен 3 или 4), те могат да изискват незабавно прилагане на системна високодозна кортикостероидна терапия и прекратяване на ипилимумаб (вж. точка 4.2). За свързаните с ипилимумаб увеит, ирит, серозно отлепване на ретината или еписклерит, капките за очи с локален кортикостероид могат да се считат за медицински показани. Съобщава се за преходна загуба на зрението при пациенти с очни възпаления, свързани с ипилимумаб.

При постмаркетингови условия се съобщава за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с ипилимумаб. Лечението с ипилимумаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечението с ипилимумаб спрямо риска от евентуално отхвърляне на органа.

Ипилимумаб като монотерапия или в комбинация с PD-1 или PD-L1 инхибитор

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) е наблюдавана при приложение на ипилимумаб като монотерапия и ипилимумаб в комбинация с PD-1 или PD-L1 инхибитори (включително с ниволумаб). Необходимо е повишено внимание, когато ипилимумаб се прилага като монотерапия или в комбинация с PD-1 или PD-L1 инхибитор. Ако се потвърди HLH, приложението на ипилимумаб или ипилимумаб в комбинация с PD-1 или PD-L1 инхибитор трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Следните имуносвързани нежелани реакции са съобщени при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб в клинични проучвания при различни дози и видове тумори: панкреатит, увеит, демиелинизация, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на Guillain-Barré, миастения гравис, миастеничен синдром, асептичен менингит, енцефалит, гастрит, саркоидоза, дуоденит, миоцит, миокардит, рабдомиолиза и миелит. В постмаркетинговия период са съобщени случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, серозно отлепване на ретината и неинфекциозен цистит (вж.

точка 4.2 и 4.8). Съобщава се за преходна загуба на зрението при пациенти с очни възпаления, свързани с ипилимумаб .

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. При настъпване на подобрение, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да бъде окончателно прекратено при появата на всяка рекурентна, тежка имуносвързана нежелана реакция и при всяка животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Съобщавани са случаи на миотоксичност (миозит, миокардит и рабдомиолиза) при ипилимумаб в комбинация с ниволумаб някои от тях с летален изход. Ако пациентът развие признаци и симптоми на миотоксичност, той трябва се наблюдава внимателно и спешно да се насочи към специалист за оценка и лечение. Въз основа на тежестта на миотоксичността, лечението с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се отложи или окончателно да се прекрати (вж. точка 4.2) и да се назначи подходящо лечение.

Диагнозата на миокардит изисква висок индекс на съмнение. Пациентите със сърдечни или сърдечно-белодробни симптоми трябва да бъдат оценени за потенциален миокардит. При съмнение за миокардит своевременно трябва да се започне висока доза стероиди (преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден) и да се инициира своевременна кардиологична консултация с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични указания. След установяване на диагноза миокардит, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи или трайно да се прекрати (вж. точка 4.2).

Предпазни мерки, специфични за заболяването

Меланом

Пациенти с очен меланом, първичен меланом на ЦНС и активни мозъчни метастази не са били включени в проучване MDX010-20 (вж. точка 5.1).

Пациентите с меланом на окото не са включени в клинично проучване CA184-169. Пациенти с метастази в мозъка обаче са включени в това проучване, в случай че не са имали неврологични симптоми, свързани с метастатични мозъчни лезии и ако не са имали нужда от или не са получавали системна кортикостероидна терапия в последните 10 дни, преди началото на терапията с ипилимумаб (вж. точка 5.1).

Пациентите с очен меланом, активни мозъчни метастази и преходна терапия с ипилимумаб не са били включени в педиатрично проучване CA184070 (вж. точка 5.1).

Пациентите с очен меланом, активни мозъчни метастази и преходна CTLA-4, PD-1, PD-L1 или CD137 таргетна терапия не са били включени в педиатрично проучване CA184178 (вж. точка 5.1).

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или автоимунно заболяване и пациенти, които са приемали системни имуносупресори преди началото на проучването, са изключени от клиничните проучвания на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб. Пациентите с очен/увеален меланом са изключени от клинични проучвания при меланом. Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

В сравнение с ниволумаб като монотерапия, е установено повишаване на преживяемостта без прогресия (PFS) при комбинацията на ипилимумаб с ниволумаб само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия. Подобрението на OS е подобно при комбинацията на ипилимумаб с

ниволумаб и монотерапията с ниволумаб при пациенти с висока туморна PD-L1 експресия (PD-L1 \geq 1%). Преди да бъде започнато лечение с комбинацията, се препоръчва лекарите да извършат внимателна оценка на всеки пациент и на туморните характеристики, вземайки под внимание наблюдаваните ползи и токсичността на комбинацията, в сравнение с ниволумаб като монотерапия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Използване на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб при пациенти с меланом, с бързо прогресиращо заболяване.

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, преди да започнат лечение при пациенти с бързо прогресиращо заболяване (вж. точка 5.1).

Бъбречноклетъчен карцином

Пациенти с анамнеза за съществуващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничните проучвания на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

Пациенти с активно автоимунно заболяване, интерстициално белодробно заболяване, протичащо със симптоми, заболявания, изискващи системна имunosупресия, активни (нелекувани) мозъчни метастази, получили предварително системно лечение на напреднало заболяване или които са имали сенсibiliзиращи EGFR мутации или ALK транслокации са изключени от основното изпитване – първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.5 и 5.1). Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст (\geq 75 години) (вж. точка 5.1). При тези пациенти ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск на индивидуална база.

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Пациентите с примитивен мезотелиом на перитонеума, перикарда, тестиса или туника вагиналис, интерстициална белодробна болест, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия и мозъчни метастази (освен ако не са подлагани на хирургична резекция или стереотаксична лъчетерапия и без еволюиране в рамките на 3 месеца преди включването в проучването) са изключени от основното проучване при първа линия на лечение на MPM (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Колоректален рак с dMMR или MSI-H

Пациенти с изходен функционален скор \geq 2, активни мозъчни метастази или лептоменингеални метастази, активно автоимунно заболяване, или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното проучване при dMMR или MSI-H метастатичен CRC (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

Пациенти с изходен функционален скор \geq 2, каквато и да е анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване, медицински състояния, изискващи системна имunosупресия или с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода, са изключени от клиничното изпитване при OSCC (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ипилимумаб в комбинация с ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна преценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

В проучването за първа линия на лечение на OSCC е наблюдаван по-голям брой смъртни случаи в рамките на 4 месеца при ипилимумаб в комбинация с ниволумаб в сравнение с химиотерапията. Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на ефекта на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб преди започване на лечение при пациенти с по-лоши прогностични характеристики и/или агресивно заболяване (вж. точка 5.1).

Пациенти с автоимунно заболяване

В клиничните проучвания не са оценявани пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване (различно от витилиго и адекватно контролиран ендокринен дефицит като хипотиреоидизъм), включително тези, които се нуждаят от системна имunosупресивна терапия за съществуващо активно автоимунно заболяване или за поддържане на присадката при трансплантация на орган. Ипилимумаб е активатор на Т-клетките, който засилва имунния отговор (вж. точка 5.1) и може да повлияе на имunosупресивната терапия, което доведе до обостряне на основното заболяване или до повишен риск от отхвърляне на присадения орган. Приложението на ипилимумаб трябва да се избягва при пациенти с активно автоимунно заболяване, при които допълнителното активиране на имунната система е потенциално животозастрашаващо. При пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, ипилимумаб трябва да се прилага с повишено внимание след внимателно обсъждане на съотношението полза/потенциален риск на индивидуална база.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий на 10 ml флакон и 92 mg натрий на 40 ml флакон, количество еквивалентно съответно на 1,15% и 4,60% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен. Това трябва да се вземе под внимание при лечение на пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Едновременен прием с вемурафениб

В проучване фаза I са съобщени асимптоматични увеличения степен 3 на трансаминазите (ALT/AST > 5 × ГГН) и билирубина (общ билирубин > 3 × ГГН) при едновременно приложение на ипилимумаб (3 mg/kg) и вемурафениб (960 mg BID или 720 mg BID). Въз основа на тези предварителни данни, едновременното приложение на ипилимумаб и вемурафениб не се препоръчва.

Последващо приложение с вемурафениб

В проучване фаза 2, последващата терапия с вемурафениб, последвана от 10 mg/kg ипилимумаб при пациенти с метастатичен меланом с BRAF мутация показват по-висока честота на кожни нежелани реакции степен 3+, в сравнение със самостоятелно приложен ипилимумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато ипилимумаб се прилага след предходна терапия с вемурафениб.

Педиатрична популация

Налични са ограничени и недългосрочни данни за безопасната употреба на ипилимумаб при юноши на и над 12 години.

Много ограничени данни са налични при деца под 12 години. По тази причина, ипилимумаб не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст.

Преди започване на терапия с ипилимумаб като монотерапия при юноши на и над 12 години, на лекарите се препоръчва внимателно да оценят всеки пациент, като имат предвид ограничените налични данни, наблюдаваните ползи и токсичност при монотерапията с ипилимумаб при педиатричната популация (вж. точки 4.8 и 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ипилимумаб е човешко моноклонално антитяло, което не се метаболизира от цитохром Р450 ензими (CYPs) или от други лекарство-метаболизиращи ензими.

При проведено проучване за лекарствени взаимодействия на ипилимумаб при възрастни, прилаган самостоятелно или в комбинация с химиотерапия (дакарбазин или паклитаксел/карбоплатин), е оценявано взаимодействието с CYP изоензимите (в частност CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, и CYP3A4) при нелекувани преди това пациенти с авансирал меланом. Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично лекарствено взаимодействие между ипилимумаб и паклитаксел/карбоплатин, дакарбазин или неговия метаболит 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC).

Други форми на взаимодействие

Кортикостероиди

Употребата на системни кортикостероиди в началото, преди започване на терапията с ипилимумаб, трябва да се избягва поради потенциалното им влияние върху фармакодинамичната активност и ефикасност на ипилимумаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче могат да се използват след началото на терапията с ипилимумаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции. Употребата на системни кортикостероиди след започване на лечението с ипилимумаб не се отразява върху ефикасността на ипилимумаб.

Антикоагуланти

Има данни, че употребата на антикоагуланти повишава риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Тъй като гастроинтестиналният кръвоизлив е нежелана реакция от приложението на ипилимумаб (вж. точка 4.8), пациентите, които се нуждаят от едновременна терапия с антикоагуланти, трябва да бъдат стриктно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни относно употребата на ипилимумаб при бременни жени. Репродуктивни проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Човешкият IgG1 преминава плацентната бариера. Потенциалният риск от лечението за развиващия се фетус не е известен. Не се препоръчва употребата на YERVOY при бременни жени или при жени с детороден потенциал, които не използват ефективни контрацептивни средства, освен в случаите, когато клиничната полза надхвърля потенциалния риск.

Кърмене

Доказано е че ипилимумаб присъства в много ниски нива в кърмата на дългоопашати макаци, лекувани по време на бременност. Не е известно дали ипилимумаб се екскретира в кърмата. Екскрецията на IgG в кърмата обикновено е ограничена и IgG има ниска перорална бионаличност. Не се очаква значима системна експозиция на кърмачето, нито никакви ефекти върху новороденото/кърмачето. Все пак поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или терапията с YERVOY, като се вземе под внимание ползата от кърмене за детето и ползата от терапия с YERVOY за жената.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на ипилимумаб върху фертилитета. По тази причина не е известен ефектът на ипилимумаб върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

YERVOY повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради възможните нежелани реакции като умора (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат внимателни, когато работят с машини, докато не се уверят, че ипилимумаб няма нежелан ефект върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ипилимумаб като монотерапия (вж. точка 4.2)

а. Обобщен профил на безопасност

Ипилимумаб е прилаган при приблизително 10 000 пациенти в рамките на клинична програма, която оценява неговата употреба в различни дози и видове тумори. Освен ако не е посочено нещо друго, посочените по-долу данни отразяват експозиция на ипилимумаб при 3 mg/kg при клинични изпитвания за меланом. В проучване MDX010-20 фаза 3 (вж. точка 5.1) пациентите са получавали средно по 4 дози (между 1-4).

Употребата на ипилимумаб най-често се свързва с нежелани реакции в резултат на повишена или ексцесивна имунна активност. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приема на ипилимумаб (вж. точка 4.4 относно овладяване на имуносвързаните нежелани реакции).

При пациенти, получаващи 3 mg/kg ипилимумаб като монотерапия при MDX010-20, най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 10\%$ от пациентите) са били диария, обрив, пруритус, умора, гадене, повръщане, намален апетит и коремна болка. Повечето са били леки до умерени (степен 1 или 2). Терапията с *ипилимумаб* е била прекратена поради нежелани реакции при 10% от пациентите.

б. Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с напреднал меланом, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в клинични изпитвания (n = 767), и от постмаркетинговото наблюдение са представени на Таблица 4.

Тези реакции са представени по системно-органни класове и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест. Честотата на имуносвързаните нежелани реакции при HLA-A2*0201 позитивни пациенти, получавали ипилимумаб в проучването MDX010-20, е сходна с наблюдаваната в рамките на цялостната клинична програма.

Профилът на безопасност на ипилимумаб 3 mg/kg при пациенти без предшестваща химиотерапия, сборно от клинични проучвания фаза 2 и 3 (N = 75; лекувани), при нелекувани преди това пациенти в две ретроспективни наблюдателни проучвания (N = 273 и N = 157) и в CA184-169 (N = 362) е подобен на профила на безопасност при пациенти с предхождаща терапия за авансирал меланом.

Данните за безопасност за пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом, лекувани с ипилимумаб (3 mg/kg с минимум 3 години проследяване) и включени в многонационално, проспективно проучване CA184143 (N = 1 151), са подобни на съобщаваните в клиничните изпитвания за ипилимумаб за меланом в напреднал стадий.

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти с авансирал меланом, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg^a

Инфекции и инфестации	
Чести	сепсис ^b , инфекция на пикочните пътища, инфекция на дихателните пътища
Нечести	септичен шок ^b , пневмония
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	туморна болка
Нечести	паранеопластичен синдром
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	анемия, лимфопения, тромбоцитопения, неутропения
Нечести	хемолитична анемия ^b , еозинофилия
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ^d
Нарушения на имунната система	
Нечести	свръхчувствителност
Много редки	анафилактична реакция
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган ^d
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипопитуитаризъм (включително хипофизит) ^b , хипотиреоидизъм ^b
Нечести	надбъбречна недостатъчност ^b , вторична адреночортикална недостатъчност ^g , хипертиреоидизъм ^b , хипогонадизъм
Редки	автоимунен тиреоидит ^f , тиреоидит ^f
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит
Чести	дехидратация, хипокалиемия, понижено тегло, хипонатриемия
Нечести	алкалоза, хипофосфатемия, синдром на туморен лизис, хипокалциемия ^g
Редки	захарен диабет тип 1 (включително диабетна кетоацидоза) ³
Психични нарушения	
Чести	състояние на обърканост, депресия
Нечести	промени в психическия статус, понижено либидо
Нарушения на нервната система	
Чести	периферна сензорна невропатия, замайване, главоболие, летаргия, краниална невропатия, мозъчен едем, периферна невропатия
Нечести	синдром на Guillain-Barré ^{b,g} , менингит (асептичен), автоимунно заболяване на централната нервна система (енцефалит) ^g , синкоп, атаксия, тремор, миоклонус, дизартрия
Редки	миастения гравис ^g
С неизвестна честота	миелит
Нарушения на очите	
Чести	замъглено виждане, болки в очите
Нечести	увейт ^b , кръвоизлив в стъкловидното тяло, ирит ^b , едем на окото ^f , блефарит ^f , намалена зрителна острота, усещане за чуждо тяло в окото, конюнктивит
Редки	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada ^d , серозно отлепване на ретината
Сърдечни нарушения	
Чести	аритмия, предсърдно мъждене
Съдови нарушения	
Чести	хипотония, зачервяване, горещи вълни
Нечести	васкулит, ангиопатия ^b , периферна исхемия, ортостатична хипотония
Редки	темпорален артериит ^f

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	диспнея, кашлица, алергичен ринит
Нечести	дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрессиндром ^б , белодробен инфилтрат, белодробен едем, пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария ^в , повръщане, гадене, запек, коремна болка
Чести	гастроинтестинален кръвоизлив, колит ^{б,в} , гастроезофагеална рефлуксна болест, възпаление на лигавицата ^г , гастроентерит, стоматит
Нечести	гастроинтестинална перфорация ^{б,в} , перфорация на дебелото черво ^{б,в} , интестинална перфорация ^{б,в} , перитонит ^б , дивертикулит, панкреатит, ентероколит, язва на стомаха, язва на дебелото черво, езофагит, илеус ^г , проктит ^г
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	абнормна чернодробна функция
Нечести	чернодробна недостатъчност ^{б,в} , хепатит, хепатомегалия, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^в , пруритус ^в
Чести	дерматит, еритема, витилиго, уртикария, екзема ^г , алопеция, нощно изпотяване, суха кожа
Нечести	токсична епидермална некролиза ^{б,в} , левкоцитокластичен васкулит, ексфолиация на кожата, промяна в цвета на косата ^г
Редки	еритема мултиформе ^г , псориазис ^г , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^г
С неизвестна честота	пемфигоид
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка ^с
Чести	артралгия, миалгия, мускулни спазми, артрит
Нечести	ревматична полимиалгия, миозит ^г , мускулна слабост ^г
Редки	полимиозит ^г
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречна недостатъчност ^б
Нечести	гломерулонефрит ^в , автоимунен нефрит ^г , бъбречна тубулна ацидоза, хематурия ^г , неинфекциозен цистит ^ж , протеинурия ^г
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, реакция на мястото на инжектиране, пирексия, едем, болка
Чести	втрисане, астения, грипоподобно заболяване ^г
Нечести	мултиорганна недостатъчност ^{б,в} , синдром на системен възпалителен отговор ^г , реакции, свързани с инфузията
Изследвания	
Чести	повишена аланин аминотрансфераза ^в , повишена аспартат аминотрансфераза ^в , повишена алкална фосфатаза в кръвта ^г , повишен билирубин в кръвта, повишена липаза ^в ,
Нечести	повишена гама глутамилтрансфераза ^г , повишен креатинин в кръвта, повишен тиреоидостимулиращ хормон в кръвта, понижен кортизол в кръвта, понижен кортикотрофин в кръвта, повишена амилаза в кръвта ^в , наличие на антинуклеарни антитела ^г , понижен тестостерон в кръвта
Редки	понижен тиреоидостимулиращ хормон в кръвта ^г , понижен тироксин ^г , абнормно ниво на пролактин в кръвта ^г

Честотите на нежеланите реакции, представени в таблица 4, може да не се дължат изцяло на ипилимумаб, принос може да има и основното заболяване.

- ^а Честотите са базирани на сборни данни от 9 клинични проучвания, изследващи ипилимумаб в доза 3mg/kg при меланом.
- ^б Включително случаи с фатален изход.
- ^в Допълнителна информация относно тези възможни възпалителни нежелани реакции е предоставена в “Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4. Данните в тези точки са взети от фаза 3 проучване MDX010-20.
- ^г Данните извън завършените 9 клинични изпитвания за меланом са включени в определянето на честотите.
- ^д Постмаркетингово съобщение (вж. също точка 4.4).
- ^е Мускулно-скелетна болка е съставно понятие, което включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, мигалгия, болка във врата, болки в крайниците и болки в гръбначния стълб.
- ^ж Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.
- ^з Захарен диабет тип 1, който може да бъде свързан с диабетна кетоацидоза

За допълнителни нежелани реакции, неописани в Таблица 4, се съобщава при пациенти, получавали други дози (или < или > 3 mg/kg) ипилимумаб в рамките на клиничните изпитвания за меланом. Тези допълнителни нежелани реакции са с честота < 1%, освен ако не е указано друго: менингизъм, миокардит, перикарден излив, кардиомиопатия, аутоимунен хепатит, еритема нодозум, аутоимунен панкреатит, хиперпигментация, хипопаратиреоидизъм, инфекциозен перитонит, еписклерит, склерит, феномен на Рейно, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, синдром на освобождаване на цитокини, саркоидоза, понижен гонадотрофин в кръвта, левкопения, полицитемия, лимфоцитоза, очен миозит и невросензорен хипоакузис.

Общият профил на безопасност на ипилимумаб 3 mg/kg в клинично проучване CA184-169 (N = 362) съответства на този при пациенти, лекувани за авансирал меланом.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия) (вж. точка 4.2)

а. Обобщен профил на безопасност

Преди да започнете комбинирано приложение на ипилимумаб, вижте КХП на другите терапевтични средства. За допълнителна информация относно профила на безопасност на другите терапевтични средства, използвани в комбинацията с ипилимумаб, вижте съответната КХП.

В сборни данни за ипилимумаб, приложен в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия) при различни видове тумори (n = 2 094) с минимален период на проследяване, вариращ от 6 до 47 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (50%), обрив (38%), диария (37%), гадене (31%), пруритус (29%), мускулно-скелетна болка (28%), пирексия (25%), кашлица (24%), намален апетит (23%), повръщане (20%), диспнея (19%), запек (19%), артралгия (19%), коремна болка (18%), хипотиреоидизъм (16%), главоболие (16%), инфекция на горните дихателни пътища (15%), едем (13%) и замайване (11%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 67% за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), като 0,7% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. При пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, умора (62%), обрив (57%), диария (52%), гадене (42%), пруритус (40%), пирексия (36%) и главоболие (26%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока, от честотата, съобщавана в сборните данни за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия). При пациентите, лекувани с ипилимумаб 1 mg/kg в комбинация с ниволумаб 360 mg и химиотерапия, анемия (32%) и неутропения (15%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока от честотата, съобщавана в сборните данни за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия).

б. Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 5 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия) (n = 2 094), и от постмаркетинговия опит. Тези реакции са представени по системно-органични класове и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до < 1/10); нечести

($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции с ипилимумаб в комбинация с други терапевтични средства

Комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия)	
Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония, бронхит, конюнктивит
Редки	асепичен менингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия ^{б,н} , тромбоцитопения ^б , левкопения ^б , лимфопения ^б , неутропения ^б
Чести	еозинофилия
Нечести	фебрилна неутропения
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини), свръхчувствителност
Редки	саркоидоза
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган ^с
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм
Чести	хипертиреоидизъм, тиреоидит, надбъбречна недостатъчност, хипофизит, хипопитуитаризъм, захарен диабет
Нечести	диабетна кетоацидоза
Редки	хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б
Чести	дехидратация, хипоалбуминемия, хипофосфатемия, понижено тегло
Нечести	метаболитна ацидоза
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^ж
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие, замаяване
Чести	периферна невропатия
Нечести	полиневропатия, перонеална невропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), енцефалит, миастения гравис
Редки	синдром на Guillain-Barré, неврит, миелит (включително напречен миелит)
Нарушения на очите	
Чести	замъглено зрение, сухота в очите
Нечести	увеит, еписклерит
Редки	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, сериозно отлепване на ретината
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия, предсърдно мъждене
Нечести	миокардит ^а , аритмия (включително камерна аритмия) ^а , брадикардия
С неизвестна честота	перикардни нарушения ^з

Комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия)	
Съдови нарушения	
Чести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	кашлица, диспнея
Чести	пневмонит ^а , белодробна емболия ^а , плеврален излив
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, повръщане, гадене, абдоминална болка, констипация
Чести	колит ^а , панкреатит, стоматит, гастрит, сухота в устата
Нечести	дуоденит
Редки	интестинална перфорация ^а
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	хепатит ^б
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^в , пруритус
Чести	алопеция, витилиго, уртикария, суха кожа, еритем
Нечести	синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, псориазис
Редки	токсична епидермална некролиза ^{а,г} , лихен склерозус, други форми на лихен
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка ^д , артралгия
Чести	мускулни спазми, мускулна слабост, артрит
Нечести	ревматична полимиалгия, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^а
Редки	спондилоартропатия, синдром на Sjogren, рабдомиолиза ^а
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^а
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит, нефрит
Редки	неинфекциозен цистит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия, едем (включително периферен едем)
Чести	болка в областта на гръдния кош, болка, втрисане
Изследвания	
Много чести	повишена алкална фосфатаза ^б , повишена AST ^б , повишена ALT ^б , повишен общ билирубин ^б , повишен креатинин ^б , повишена амилаза ^б , повишена липаза ^б , хипонатриемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипокалиемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипокалциемия ^б
Чести	хипернатриемия ^б , хипермагнезиемия ^б , повишен тиреоид-стимулиращ хормон, повишена гама-глутамилтрансфераза

Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 5, може да не се дължи изцяло на ипилимумаб самостоятелно или в комбинация с други терапевтични средства, а принос могат да имат основното заболяване или лекарствен продукт, използван в комбинация.

^а Съобщени са летални случаи при завършени и продължаващи клинични проучвания.

^б Честотата на лабораторните показатели отразява процента пациенти с влошаване на лабораторните показатели спрямо изходното ниво. Вижте “Описание на избрани нежелани реакции; отклонения в лабораторните показатели” по-долу.

^в Обрив е съставно понятие, което включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, фоликуларен обрив, макулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, папулосквамозен обрив, везикулозен обрив, генерализиран обрив, ексфолиативен обрив, дерматит, акнеформен дерматит, алергичен дерматит, atopичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, псориазисен дерматит, медикаментозен обрив, нодуларен обрив и пемфигоид.

^г Съобщено също и в проучвания извън сборните данни. Честотата е базирана на експозицията в рамките на цялата програма.

^д Мускулно-скелетна болка е съставно понятие, което включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, междуребрена миалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.

^е Събитие от постмаркетинговия период (вж. също точка 4.4).

^ж Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

- ³ Перикардни нарушения е съставно понятие, което включва перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и синдром на Dressler.
- ^и Анемия е съставен термин, който включва, наред с други причини, хемолитична анемия и автоимунна анемия, понижено ниво на хемоглобин, желязодефицитна анемия, намален брой на червените кръвни клетки.

Описание на избрани нежелани реакции

Освен където е специално упоменато, данните свързани с ипилимумаб като монотерапия се базират на пациенти, които са получавали или ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия (n = 131), или ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с gp100 (n = 380) във фаза 3 проучване за авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом (MDX010-20, вж. точка 5.1).

Приложението на ипилимумаб в комбинация е свързано с имуносвързани нежелани реакции. В повечето случаи имуносвързаните нежелани реакции се овладяват чрез подходяща лекарствена терапия. По принцип окончателно прекратяване на лечението е било необходимо при по-голяма част от пациентите, получаващи ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, отколкото при тези, получаващи ниволумаб като монотерапия. В Таблица 6 е представен процентът пациенти с имуносвързани нежелани реакции, които окончателно са прекратили терапията. В допълнение, за пациентите, които са имали събитие, в Таблица 6 са представени процентите от пациентите, при които са били необходими високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон дневно). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Таблица 6: Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията, или при които са били необходими високи дози кортикостероиди

	Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия) %
Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията	
Пневмонит	2,5
Колит	6
Хепатит	5
Нефрит и бъбречна дисфункция	1,2
Ендокринопатии	2,0
Кожни нежелани реакции	1,0
Свърхчувствителност/реакция, свързана с инфузията	0,3
Имуносвързани нежелани реакции, при които еса били необходимиа високиа дозиа кортикостероиди^{а,б}	
Пневмонит	59
Колит	32
Хепатит	37
Нефрит и бъбречна дисфункция	27
Ендокринопатии	20
Кожни нежелани реакции	8
Свърхчувствителност/реакция, свързана с инфузията	16

^а еквиваленти на преднизон минимум 40 mg на ден

^б честотата е на база броя пациенти, получили имуносвързана нежелана реакция

Имуносвързани гастроинтестинални реакции

Ипилимумаб се свързва със сериозни имуносвързани гастроинтестинални реакции. За фатални случаи поради гастроинтестинална перфорация се съобщава при < 1% от пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с gp100.

В групата на лечение с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия, има съобщения за диария и колит с различна тежест, съответно при 27% и 8% от пациентите. Честотата на тежките (степен 3 или 4) случаи на диария и тежък (степен 3 или 4) колит е 5% за всяко заболяване. Медианата на времето до настъпване на тежки или фатални (степен 3 до 5) имуносвързани гастроинтестинални реакции е 8 седмици (от 5 до 13 седмици) от началото на лечението. При лечение съгласно определеното в протокола ръководство, в повечето случаи (90%) реакциите отшумяват (определено като подобрене до леки (степен 1) или по-малко, или до тежестта на изходно ниво), с медиана на времето от настъпване до отшумяване 4 седмици (между 0,6 и 22 седмици). В клинични проучвания имуносвързаният колит се свързва с данни за възпаление на лигавицата, със или без улцерации, и лимфоцитна и неутрофилна инфилтрация.

Имуносвързан колит

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на диария или колит е 27,7% (580/2 094). Случаи степен 2, 3 и 4 са съобщени съответно при 8,8% (184/2 094), 6,8% (142/2 094) и 0,1% (3/2 094) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (диапазон: 0,0-48,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 577 пациенти (90,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,7 седмици (диапазон: 0,1-159,4⁺). При пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, честотата на диария или колит е 46,7%, включително степен 2 (13,6%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (0,4%).

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест, е 6,9% (145/2 094). Случаи степен 2, 3 и 4 са съобщени съответно при 3,5% (73/2 094), 1,1% (24/2 094) и 0,4% (8/2 094) от пациентите. При четирима пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,7 месеца (диапазон: 0,1-56,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 119 пациенти (82,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,3-149,3⁺).

Имуносвързана хепатотоксичност

Ипилимумаб се свързва със сериозна имуносвързана хепатотоксичност. За фатална чернодробна недостатъчност се съобщава при < 1% от пациентите, получавали ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия.

Повишени нива на AST и ALT с различна тежест са докладвани, съответно при 1% и 2% от пациентите. Няма съобщения за тежки (степен 3 или 4) повишения на нивата AST или ALT. Времето до настъпване на умерена до тежка или фатална (степен 2 до 5) имуносвързана хепатотоксичност варира от 3 до 9 седмици от началото на лечението. Съгласно даденото в протокола ръководство за поведение, времето до отшумяване варира от 0,7 до 2 седмици. При клинични изпитвания, биопсии от черния дроб на пациенти с имуносвързана хепатотоксичност показват данни за остро възпаление (неутрофили, лимфоцити и макрофаги).

Имуносвързана хепатотоксичност се наблюдава по-често при пациенти получаващи ипилимумаб в доза по-висока от препоръчаната в комбинация с дакарбазин, отколкото при такива получаващи ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия.

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 19,2% (402/2 094). Случаи степен 2, 3 и 4 са съобщени съответно при 4,2% (88/2 094), 7,8% (163/2 094) и 1,2% (25/2 094) от пациентите. Медианата на времето до поява е 1,9 месеца (диапазон: 0,0-36,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 351 пациенти (87,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,3 седмици (диапазон: 0,1-175,9⁺). При пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 30,1%, включително степен 2 (6,9%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (1,8%).

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Ипилимумаб се свързва със сериозни кожни нежелани реакции, които могат да бъдат имуносвързани. За фатална токсична епидермална некролиза (включително SJS) се съобщава при < 1% от пациентите, получавали ипилимумаб в комбинация с gp100 (вж. точка 5.1). При клинични проучвания и по време на постмаркетингова употреба на ипилимумаб, рядко се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). По време на постмаркетинговата употреба са съобщавани единични случаи на пемфигоид.

В групата на лечение с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия, при 26% от пациентите се съобщава за обрив и сърбеж с различна тежест. Индуцираните от ипилимумаб обрив и пруритус са преобладаващо леки (степен 1) или умерени (степен 2) и се повлияват от симптоматично лечение. Медианата на времето до настъпване на умерени до тежки или фатални (степен 2-5) кожни нежелани реакции е 3 седмици (между 0,9-16 седмици) от началото на лечението. Съгласно даденото в протокола ръководство за поведение, в повечето случаи (87%) отшумяването настъпва с медиана на времето от настъпването до отшумяване 5 седмици (между 0,6-29 седмици).

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на обрив е 46,2% (968/2 094). Случаи степен 2, 3 и 4 са съобщени съответно при 14,1% (296/2 094), 4,6% (97/2 094) и < 0,1% (2/2 094) от пациентите. Медианата на времето до настъпване е 0,7 месеца (диапазон: 0,0-33,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 671 пациенти (69,6%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 11,1 седмици (диапазон: 0,1-268,7⁺). При пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, честотата на обрив е 65,2%, включително степен 2 (20,3%) и степен 3 (7,8%).

Имуномедицирани неврологични реакции

Ипилимумаб се свързва със сериозни имуномедицирани неврологични реакции. За фатален синдром на Guillain-Barré се съобщава при < 1% от пациентите лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с gp100. Има съобщения за симптоми подобни на миастения гравис също при < 1% от пациентите получавали по-високи дози ипилимумаб в клинични изпитвания.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 6,1% (128/2 094). Случаи степен 2, 3 и 4 са съобщени съответно при 2,3% (49/2 094), 1,0% (20/2 094) и 0,5% (10/2 094) от пациентите. При двама пациенти (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,5 месеца (диапазон: 0,0-34,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 97 пациенти (75,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,3 седмици (диапазон: 0,1-172,1⁺).

Имуномедицирана ендокринопатия

В групата на лечение с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия, за хипопитуитаризъм с различна тежест се съобщава при 4% от пациентите. За надбъбречна недостатъчност, хипертиреозидизъм и хипотиреозидизъм с различна тежест се съобщава при 2% от пациентите. При 3% от пациентите се съобщава за тежък (степен 3 или 4) хипопитуитаризъм. Времето до настъпване на умерена до много тежка (степен 2 до 4) имуносвързана ендокринопатия варира от 7 до почти 20 седмици от началото на лечението. Наблюдаваната в клинични изпитвания имуносвързана ендокринопатия обикновено се контролира чрез хормонозаместваща терапия.

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на нарушения на щитовидната жлеза е 22,9% (479/2 094). Случаи на нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 12,5% (261/2 094) и 1,0% (21/2 094) от пациентите. Хипофизит (включително лимфоцитен хипофизит) степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 2,0% (42/2 094) и 1,6% (33/2 094) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,8% (16/2 094) и 0,5% (11/2 094) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична

адренокортикална недостатъчност) степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 2,3% (49/2 094), 1,5% (32/2 094) и 0,2% (4/2 094) от пациентите. Захарен диабет степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 0,1% (1/2 094), 0,2% (4/2 094), < 0,1% (1/2 094) и 0,1 (3/2 094) от пациентите, а диабетна кетоацидоза степен 4 се съобщава при < 0,1% (2/2 094) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 2,1 месеца (диапазон: 0,0-28,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 201 пациенти (40,7%). Времето до отшумяване варира от 0,3 до 257,1⁺ седмици.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 4,9% (103/2 094). Случаи степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 2,1% (44/2 094), 2,5% (53/2 094), 0,2% (5/2 094) и < 0,1% (1/2 094) от пациентите. При пациентите с МРМ, лекувани с ипилимумаб 1 mg/kg в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 12%.

Имуногенност

По-малко от 2% от пациентите с авансирал меланом, лекувани с ипилимумаб в клинични проучвания фаза 2 и 3, са образували антитела срещу ипилимумаб. Никой не е получил инфузионни или периинфузионни реакции на свръхчувствителност, или анафилактични реакции. Не са открити неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб. Като цяло не се наблюдава явна връзка между образуването на антитела и нежеланите реакции.

От пациентите, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и оценявани за антитела срещу него, честотата на наличие на антитела срещу ипилимумаб варира от 6,3 до 13,7%. Неутрализиращите антитела срещу ипилимумаб варират от 0 до 0,4%. От пациентите, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия и оценявани за наличие на антитела срещу ипилимумаб или неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб, честотата на наличие на антитела срещу ипилимумаб е 7,5%, а неутрализиращите антитела срещу ипилимумаб са 1,6%. От пациентите, оценявани за наличие на антитела срещу ниволумаб, честотата на наличие на антитела срещу ниволумаб е 26% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, 24,9% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици, 37,8% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици и 33,8% с ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици и химиотерапия. Честотата на наличие неутрализиращи антитела срещу ниволумаб е 0,8% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици; 1,5% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици; 4,6% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици и 2,6% с ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици и химиотерапия.

При приложение в комбинация с ниволумаб, клирънсът на ипилимумаб остава непроменен при наличието на антитела срещу ипилимумаб и няма данни за промяна в профила на безопасност.

Отклонения в лабораторните показатели

При пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (със или без химиотерапия), процентът пациенти, които са имали влошаване от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4, е както следва: 4,9% анемия, 1,5% тромбоцитопения, 2,3% левкопения, 7,3% лимфопения, 3,4% неутропения, 2,9% повишена алкална фосфатаза, 7,3% повишена AST, 8,4% повишена ALT, 1,2% повишен общ билирубин, 1,6% повишен креатинин, 5,8% хипергликемия, 0,9% хипогликемия, 8,4% повишена амилаза, 16,7% повишена липаза, 0,8% хипокалциемия, 0,2% хипернатриемия, 1,0% хиперкалциемия, 1,9% хиперкалиемия, 0,5% хипермагнезиемия, 3,4% хипокалиемия и 9,8% хипонатриемия. При пациентите, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, по-висок процент от пациентите са получили влошаване от изходното ниво до повишена ALT степен 3 или 4 (15,3%).

Педиатрична популация

Ипилимумаб като монотерапия

Няма съобщения за нови нежелани лекарствени реакции при юноши на и над 12 години.

В проучване CA184070, не се съобщават имуносвързани нежелани реакции (исНЛР) \geq степен 3 при единствения пациент на възраст на и над 12 години, който е лекуван с ипилимумаб 3 mg/kg. Двама (25,0%) от 8 пациенти, лекувани с 5 mg/kg и 1 (11,1) от 9 пациенти, лекувани с 10 mg/kg съобщават събития степен 3-4. Нито едно от събитията не е с летален изход. Типа на исНЛР е подобен на тези при възрастни, с най-често съобщавани исНЛР сред всички групи в категории събития - гастроинтестинални (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] и 44,4% [10 mg/kg]), чернодробни функции (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) и кожни (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Не се наблюдават нови или неочаквани исНЛР в това проучване. Няма разлики в спектъра на съобщаваните исНЛР при възрастни и при педиатричната популация.

В проучване CA184178 не се наблюдават нови или неочаквани исНЛР, а наблюдаваните исНЛР са били с подобна честота, интензитет и органна локализация, на тези, съобщавани в проучвания при възрастни. Двама пациенти в групата на 10 mg/kg са получили исНЛР от страна на ендокринната система хипергликемия степен 1 и степен 3 по време на проучването. Няма съобщения за други ендокринни аномалии.

В таблица 7 е представено резюме на нежелани събития при юноши на и над 12 години, както и при възрастни.

Таблица 7: Резюме на нежелани събития след до четири дози от 3, 5 и 10 mg/kg при всички лекувани пациенти

	Брой пациенти (%)						
	Възраст \geq 12 до 21 години			Възраст 12 до < 18 години		Възрастни	
	Авансирал меланом и немеланомни солидни тумори			Авансирал меланом		Авансирал меланом	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 сборни	CA184004/ 007/008/022 сборни
	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
Всички смъртни случаи, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Смъртни случаи, свързани с терапията, 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, свързани с терапията, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
НЛР, довели до спиране на проучваното лекарство, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
НЛР, довели до спиране на проучваното лекарство, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
исНЛР, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)

	Брой пациенти (%)						
	Възраст ≥ 12 до 21 години			Възраст 12 до < 18 години		Възрастни	
	Авансирал меланом и немеланомни солидни тумори			Авансирал меланом		Авансирал меланом	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 сборни	CA184004/007/008/022 сборни
	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
НЛР, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
НЛР, свързани с терапията, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 за CA184070, v.19.0 за CA184178 и V.12.1 за обща безопасност при възрастни. NA = не е оценен

При възрастни, смъртните случаи в тази таблица са настъпили в рамките на 70 дни от последната доза, независимо дали има причинноследствена връзка. Смъртните случаи при педиатрични пациенти са тези с проявили се събития по време на проучването в рамките на 30 дни от последната доза, с изключение на "Всички смъртни случаи", които са настъпили > 30 дни след последната доза. В CA184178, за смъртни случаи се съобщава най-малко 90 дни след последната доза.

Връзката с ипилимумаб се съобщава като възможна, вероятна, сигурна или липсваща за CA184178 и общата безопасност при възрастни и като свързана или липсваща за CA184070.

Абревиатури: SAE = Тежко нежелано събитие; НЛР = нежелана лекарствена реакция; исНЛР = имуносвързана нежелана лекарствена реакция

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Безопасността на ипилимумаб (1 mg/kg на всеки 3 седмици) в комбинация с ниволумаб (1 mg/kg или 3 mg/kg за първите 4 дози, последвано от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици) е оценена при 33 педиатрични пациенти на възраст от ≥ 1 година до < 18 години (включително 20 пациенти от 12 до < 18 години) с рецидивиращи или рефрактерни солидни или хематологични тумори, включително авансирал меланом, в клинично проучване CA209070. Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб. Не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността.

Най-честите нежелани реакции (съобщени при поне 20% от педиатричните пациенти) на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб са умора (33,3%) и макулопапулозен обрив (21,2%). По-голямата част от нежеланите реакции, съобщени за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, са от степен 1 или 2 по тежест. Десет пациенти (30%) са имали една или повече нежелани реакции от степен 3 до 4.

Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност в клинично проучване CA209908, проведено при 74 педиатрични пациенти с високостепенни първични злокачествени заболявания на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 5.1) в сравнение с наличните данни от проучвания при възрастни по показания.

Старческа възраст

При пациенти с МРМ се наблюдава по-висок процент на сериозни нежелани реакции и процент на прекратяване поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече (съответно 68% и 35%) в сравнение с всички пациенти, които получават ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (съответно 54% и 28%). Данните от пациенти с dMMR или MSI-H CRC на възраст 75 години или повече са ограничени (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза ипилимумаб. При клинични изпитвания пациентите получават до 20 mg/kg без явни токсични ефекти.

В случай на предозиране пациентите трябва да се проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се прилага съответното симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела, други моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела, АТС код: L01FX04.

Механизъм на действие

Цитотоксичният Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) е ключов регулатор на активността на Т-клетките. Ипилимумаб е CTLA-4 имунен инхибитор, който блокира инхибиторните сигнали за Т-клетките, индуцирани от пътя на CTLA-4, като по този начин увеличава броя на реактивните Т-ефекторни клетки, което провокира увеличаването на директната Т-клетъчна имунна атака срещу туморни клетки. CTLA-4 блокадата може също да редуцира функцията на регулаторните Т-клетки, което може да допринесе за антитуморен имунен отговор. Ипилимумаб може селективно да изчерпи регулаторните Т-клетки на мястото на тумора, което води до повишаване на интратуморното съотношение Т-ефекторни/Т-регулаторни клетки, провокирайки туморна клетъчна смърт.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с меланом, лекувани с ипилимумаб, средният абсолютен брой на лимфоцити в периферната кръв (ALC) нараства през целия индукционен период на дозиране. При фаза 2 проучвания това увеличение е дозозависимо. При проучването MDX010-20 (вж. точка 5.1), ипилимумаб при доза 3 mg/kg със или без gp100 увеличава през целия индукционен период на дозиране ALC, но не се отбелязва значителна промяна в ALC при контролната група пациенти, които са получавали експерименталната gp100 пептидна ваксина самостоятелно.

В периферната кръв на пациенти с меланом се наблюдава средно увеличение в процента на активираните HLA-DR⁺ CD4⁺ and CD8⁺ Т-клетки след лечение с ипилимумаб, в съответствие с неговия механизъм на действие. След лечение с ипилимумаб се отбелязва и средно увеличение в процента на клетките на централната памет (CCR7⁺ CD45RA⁻) CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки и едно по-малко, но значимо средно увеличение в процента на клетките на ефекторната памет (CCR7⁻ CD45RA⁻) CD8⁺ Т-клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

За допълнителна информация относно клинична ефикасност и безопасност, във връзка с препоръчителната дозировка на ниволумаб, когато се прилага като монотерапия след комбинирана терапия с ипилимумаб, прегледайте КХП на ниволумаб.

Въз основа на моделиране на взаимовръзките между дозата/експозицията и ефикасността и безопасността, няма клинично значими разлики в ефикасността и безопасността между ниволумаб с доза 240 mg на всеки 2 седмици и 3 mg/kg на всеки 2 седмици. В допълнение, на база тези взаимовръзки, няма клинично значими разлики между ниволумаб с доза 480 mg на всеки 4 седмици и 3 mg/kg на всеки 2 седмици при авансирал меланом и RCC.

Клинични изпитвания с ипилимумаб като монотерапия

Меланом

Предимството по отношение на общата преживяемост (OS) на ипилимумаб в препоръчаната доза 3 mg/kg при пациенти с предишна терапия на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом, е демонстрирана във фаза 3 проучване (MDX010-20). Пациенти с очен меланом, първичен меланом на ЦНС, активни мозъчни метастази, човешки имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В и хепатит С не са били включени в клинично проучване MDX010-20. От клиничните проучвания са изключени пациенти с ECOG статус > 1 и меланом на лигавицата. От клиничните изпитвания са изключени и пациенти без метастази в черния дроб, с AST > 2,5 x ГГН на изходно ниво, пациенти с метастази в черния дроб, с AST > 5 x ГГН на изходно ниво и пациенти с общ билирубин \geq 3 x ГГН на изходно ниво.

За пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване вижте също точка 4.4.

MDX010-20

Едно двойно-сляпо проучване фаза 3 включва пациенти с авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом, които преди това са лекувани с режими, съдържащи едно или повече от следните: PL-2, дакарбазин, темозоломид, фотемустин или карбоплатин. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:1:1 да получават ипилимумаб 3 mg/kg + експерименталната gp100 пептидна ваксина (gp100), ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия или gp100 самостоятелно. Всички пациенти са били HLA-A2*0201 тип; този HLA тип подкрепя имунните прояви на gp100. Пациентите са включени в проучването независимо от техния BRAF мутационен статус. Пациентите са получавали ипилимумаб през 3 седмици – 4 дози според поносимостта (индукционна терапия). Пациентите с явно увеличен туморен товар преди приключване на индукционния период са продължили с индукционната терапия според поносимостта им, ако са имали адекватен общ статус. Оценката на клиничния отговор на тумора спрямо ипилимумаб е правена приблизително на седмица 12, след приключване на индукционната терапия.

Допълнително лечение с ипилимумаб (повторно лечение) е било предложено на онези, които са развили PD след първоначалния клиничен отговор (PR или CR) или след SD (според модифицираните критерии на C3O) > 3 месеца от първата оценка на тумора. Първичната крайна точка е била OS в групата на ипилимумаб+ gp100 *спрямо* групата на gp100. Основните вторични крайни точки са били OS в групата на ипилимумаб+ gp100 *спрямо* групата на ипилимумаб като монотерапия и в групата на ипилимумаб като монотерапия *спрямо* групата на gp100.

Общо 676 пациенти са били рандомизирани: 137 в групата на ипилимумаб като монотерапия, 403 в групата на ипилимумаб + gp100 и 136 в групата на gp100 самостоятелно. Повечето пациенти са получили 4 дози по време на индукцията. Тридесет и двама пациенти са получили повторно лечение: 8 от групата на ипилимумаб като монотерапия, 23 в групата на ипилимумаб + gp100 и 1 в групата на gp100. Продължителност на проследяването: до 55 месеца. Изходните характеристики са добре балансирани между групите. Медианата на възрастта е

била 57 години. По-голямата част (71-73%) от пациентите са били със заболяване степен M1 с, а 37-40% от пациентите са имали повишени изходни стойности на лактат дехидрогеназата (LDH). Общо 77 пациенти са били с анамнеза за предишно лечение на метастази в мозъка.

Режимите с ипилимумаб показват статистически значимо предимство пред контролната група на gp100 по отношение на общата преживяемост. Коефициент на риск (HR) за сравняване на общата преживяемост между групата на ипилимумаб като монотерапия и gp100 е бил 0,66 (95% доверителен интервал (CI): 0,51, 0,87; $p = 0,0026$).

Чрез анализ на подгрупите, наблюдаваната полза за OS е била сходна в повечето подгрупи от пациенти (M [метастази]-стадий, преди интерлевкин-2, изходна LDH, възраст, пол, тип и брой на предшествващи терапии). Все пак при жени над 50 години, данните, потвърждаващи ползата за OS при лечение с ипилимумаб, са ограничени. Тъй като анализът на подгрупи включва само малък брой пациенти, не могат да се направят окончателни заключения от тези данни.

Медианата и изчислената степен на OS след 1 и 2 години са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Обща преживяемост при проучване MDX010-20

	Ипилимумаб 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Медиана Месеци (95% CI)	10 месеца (8,0, 13,8)	6 месеца (5,5, 8,7)
OS след 1 година % (95% CI)	46% (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
OS след 2 години % (95% CI)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

^a gp100 пептидна ваксина е експериментална контрола.

В групата на ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия, медианата на общата преживяемост е била съответно 22 месеца и 8 месеца при пациентите с SD и тези с PD. По времето на този анализ не са достигнати медианите при пациенти с CR или PR.

При пациенти, нуждаещи се от повторна терапия, BORR е 38% (3/8 пациента) в групата на ипилимумаб като монотерапия и 0% в групата на gp100. Степента на контрол на болестта (DCR) (дефинирана като CR+PR+SD) е била съответно 75% (6/8 пациенти) и 0%. Поради ограниченият брой пациенти в тези анализи, не могат да се направят окончателни заключения за ефикасността на ипилимумаб при повторна терапия.

Развитието или поддържането на клинична активност след лечение с ипилимумаб е сходно със или без употреба на системни кортикостероиди.

CA184-169

Едно двойно-сляпо проучване фаза 3 включва пациенти с неоперабилен меланом стадий III или IV, със или без предходна терапия. Общо 727 пациенти са рандомизирани, като 362 получават ипилимумаб 3 mg/kg и 365 - ипилимумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици за 4 дози. В групата на ипилимумаб 10 mg/kg, медианата на OS (95% CI) е 16 месеца (11,63, 17,84), а в групата на ипилимумаб 3 mg/kg медианата на OS (95% CI) е 12 месеца (9,86, 13,27). Общата преживяемост, сравнена между групите на ипилимумаб 10 mg/kg и 3 mg/kg, показва HR = 0,84 (95% CI: 0,70, 0,99; P-стойност = 0,04). Не се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта без прогресия (PFS) между групите на 10 mg/kg и 3 mg/kg. (HR 0,89 с 95% CI 0,76, 1,04 и log-rank тест P-стойност = 0,1548). BORR е подобен при групите на 10 mg/kg и 3 mg/kg. В групата на 10 mg/kg BORR е 15,3% (95% CI: 11,8, 19,5) и 12,2% (95% CI: 9,0, 16,0) в групата на 3 mg/kg. Ипилимумаб с доза 10 mg/kg се свързва с повече нежелани реакции в сравнение с 3 mg/kg. Честотата на тежките нежелани реакции в групите на 10 mg/kg и 3 mg/kg е 37% и 18%, като 3-те най-чести тежки нежелани реакции са диария (10,7% спрямо 5,5%), колит (8,0% спрямо 3,0%) и хипофизит (4,4% спрямо 1,9%). Нежеланите реакции, довели до прекратяване на терапията, в групите на 10 mg/kg и 3 mg/kg се проявяват съответно при 31% и 19% от пациентите, като нежелани реакции са довели до смърт съответно при 4 и 2 пациенти.

При препоръчителната доза 3 mg/kg медианата на OS е подобна в подгрупата от жени на възраст \geq 50 годни сравнено с общата популация: (11,40 спрямо 11,53 месеца). Медианата на OS в подгрупата с мозъчни метастази на изходно ниво е 5,6 месеца при препоръчителната доза 3 mg/kg.

Други проучвания с ипилимумаб като монотерапия

Меланом

CA184332 и CA184338

OS при ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия е като цяло съпоставима при пациенти без предшестваща химиотерапия, сборно от клинични проучвания фаза 2 и 3 (N = 78; рандомизирани), и нелекувани преди това пациенти в две ретроспективни обсервационни проучвания (N = 273 и N = 157). В двете обсервационни проучвания, 12,1% и 33,1% от пациентите са имали мозъчни метастази по време на диагностицирането на авансирал меланом. Медианата на OS и изчислената степен на преживяемост от 1, 2, 3 и 4 години са представени в Таблица 9. Изчислената степен на преживяемост от 1, 2 и 3 години при пациенти без предшестваща химиотерапия (N = 78), сборно от клинични проучвания фаза 2 и 3, са съответно 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 - 42,9) и 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4).

Таблица 9: Обща преживяемост в обсервационни проучвания

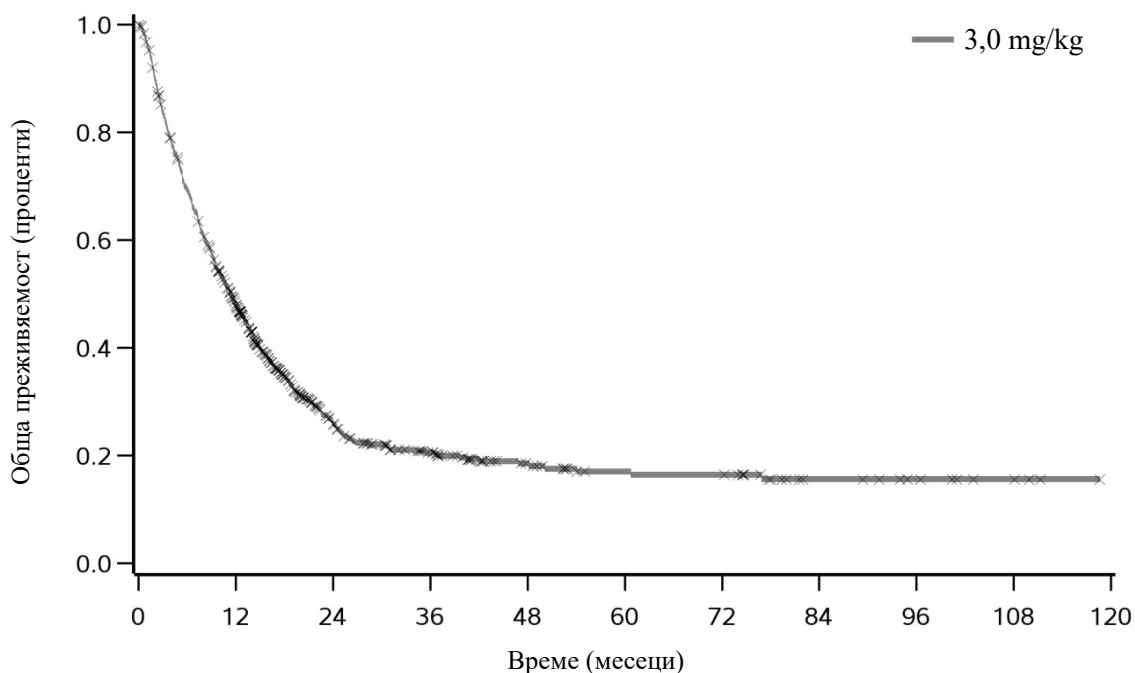
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Медиана на OS (95% CI)	14 месеца (12,8-18,7)	10 месеца (7,0-12,8)
OS след 1 година % (95% CI)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5, 51,4)
OS след 2 години % (95% CI)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
OS след 3 години % (95% CI)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
OS след 4 години % (95% CI)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

В проучване CA184332, пациентите с метастази в мозъка са с медиана на OS 7 месеца (95% CI: 5,06 - 12,81), а пациентите без метастази в мозъка са с медиана на OS 14,1 месеца (95% CI: 9,96-неопределен).

В проучване CA184338, пациентите с метастази в мозъка са с медиана на OS 6,3 месеца (95% CI: 3,2 - 12,0), а пациентите без метастази в мозъка са с медиана на OS 17,7 месеца (95% CI: 13,6- 12,1).

Ползата от дългосрочната преживяемост при лечение с ипилимумаб (3mg/kg) е демонстрирана в обобщен анализ на данните за OS от клинични проучвания при пациенти с предшестваща терапия и нелекувани преди това пациенти с авансирал меланом (N = 965). Кривата на Kaplan-Meier за OS показва достигане на плато около година 3 (степен на OS = 21% [95% CI: 17-24]), което продължава до 10 години при някои пациенти (вж. Фигура 1).

Фигура 1: Обобщен анализ на OS при лечение с ипилимумаб 3 mg/kg



Брой на пациенти с риск											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Клинични проучвания с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Меланом

Рандомизирано проучване фаза 3 на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб или ниволумаб като монотерапия, в сравнение с ипилимумаб като монотерапия (CA209067)

Безопасността и поносимостта на ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия, в сравнение с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209067). Разликите между двете групи на ниволумаб са дескриптивно оценени. Проучването включва възрастни пациенти с потвърден неоперабилен меланом стадий 3 или 4. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Включени са пациенти, които не са получавали предишна системна противоракова терапия за неоперабилен или метастатичен меланом. Предишна адювантна или неoadювантна терапия е приемлива, ако е приключила поне 6 седмици преди рандомизирането. Пациенти с активно аутоимунно заболяване, очен/увеален меланом или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването.

Общо 945 пациенти са рандомизирани да получават ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (n = 314), ниволумаб като монотерапия (n = 316) или ипилимумаб като монотерапия (n = 315). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб получават интравенозно ниволумаб 1 mg/kg за 60 минути и интравенозно ипилимумаб 3 mg/kg за 90 минути на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвано от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици. Пациентите в рамото на ниволумаб като монотерапия получават ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Пациентите в рамото с компаратор получават интравенозно ипилимумаб 3 mg/kg и плацебо, вместо ниволумаб, на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от плацебо на всеки 2 седмици. Рандомизирането е стратифицирано по PD-L1 експресия ($\geq 5\%$ спрямо $< 5\%$ експресия на мембраната на туморната клетка), BRAF статус и M стадий по системата за стадиране на American Joint Committee on Cancer (AJCC). Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Оценка на тумора се извършва 12 седмици след рандомизирането, след това на всеки 6 седмици за първата година, и на всеки

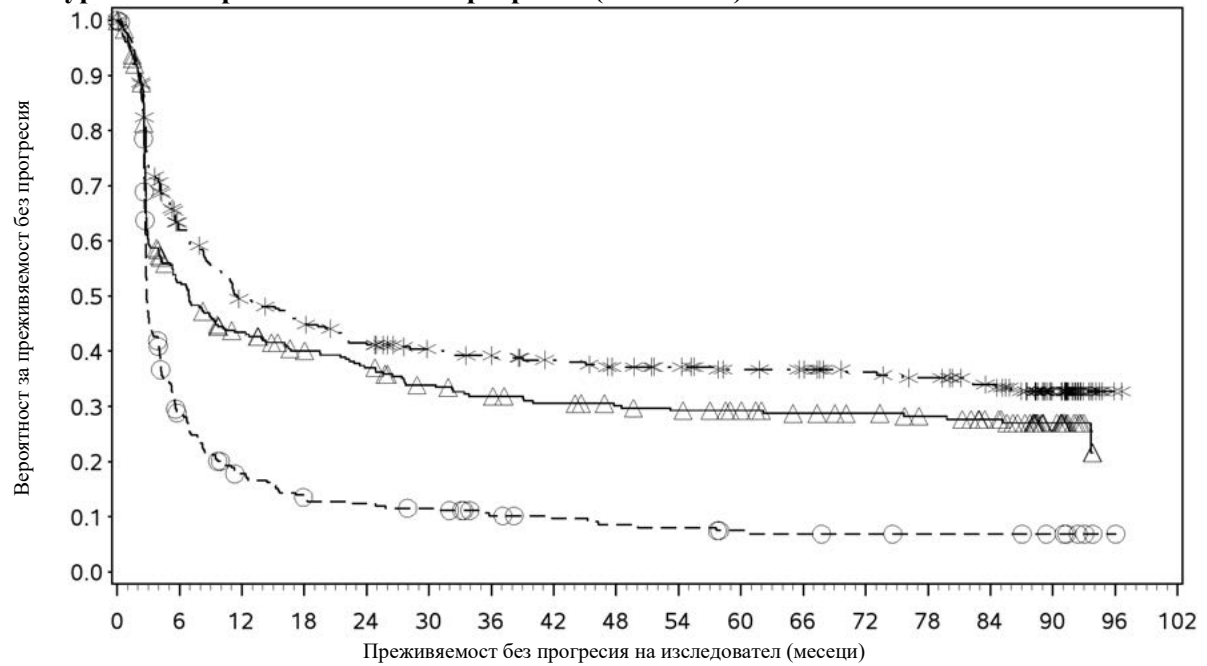
12 седмици след това. Първичните показатели са преживяемост без прогресия и OS. ORR и продължителност на отговора също са оценени.

Изходните характеристики са балансирани сред трите групи на лечение. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 18 до 90 години), 65% от пациентите са мъже, а 97% са бели. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG е 0 (73%) или 1 (27%). Повечето от пациентите са със заболяване AJCC стадий 4 (93%); (58%) са със заболяване M1c при включване в проучването. Двадесет и два процента от пациентите имат предишна адювантна терапия. Тридесет и два процента от пациентите са с меланом, позитивен за BRAF мутация; 26,5% от пациентите са с $\geq 5\%$ PD-L1 експресия върху мембраната на туморните клетки. Четири процента от пациентите имат анамнеза за мозъчни метастази и 36% от пациентите имат изходни нива на LDH, по-високи от ГГН при включване в проучването. Пациентите с измерима туморна PD-L1 експресия са разпределени балансирано в трите групи на лечение. Туморната PD-L1 експресия е определена чрез анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

При първичен анализ (минимално проследяване 9 месеца), медианата на PFS е 6,9 месеца в групата на ниволумаб в сравнение с 2,9 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). Медианата на PFS е 11,5 месеца в групата на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, в сравнение с 2,9 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Резултатите за PFS от описателния анализ (при минимален период на проследяване 90 месеца) са показани във Фигура 2 (цялата рандомизирана популация), Фигура 3 (туморна PD-L1 гранична стойност 5%) и Фигура 4 (туморна PD-L1 гранична стойност 1%).

Фигура 2: Преживяемост без прогресия (CA209067)

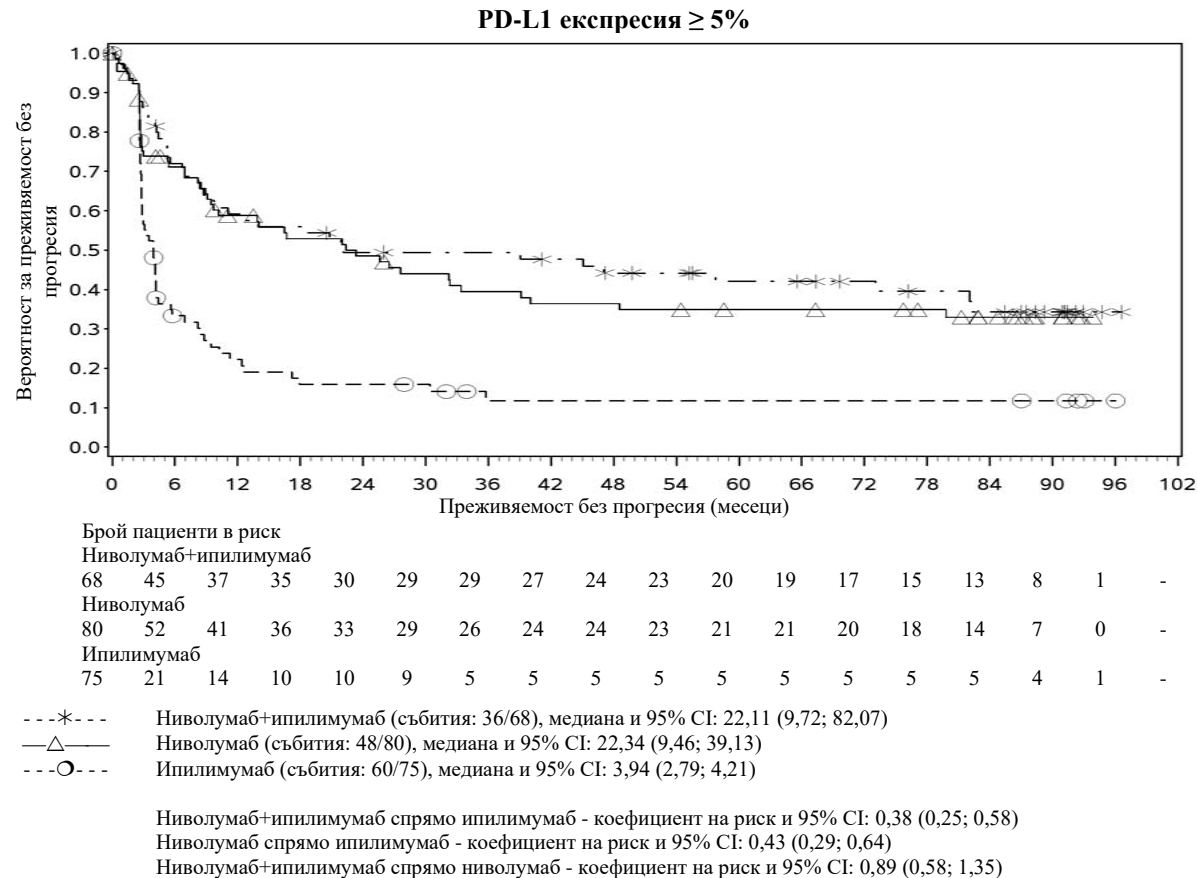
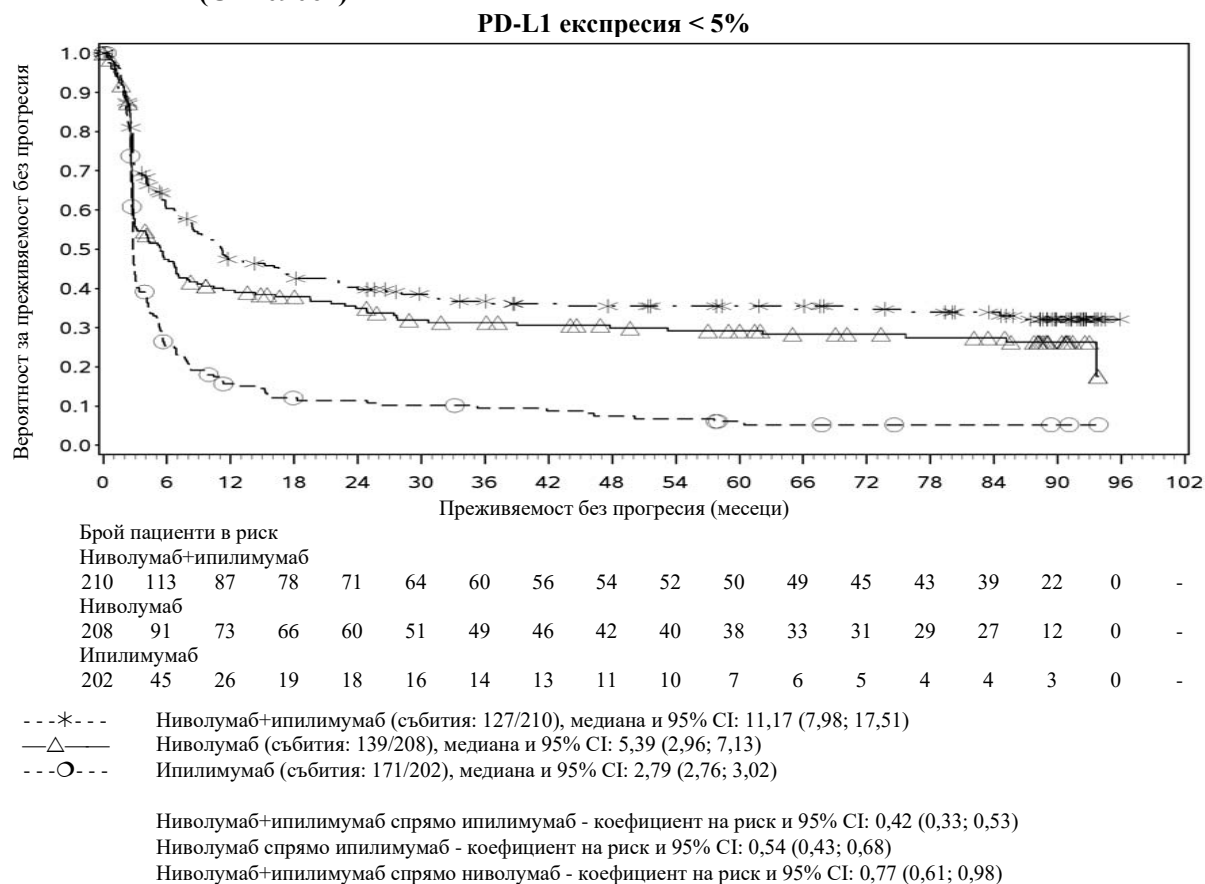


Брой пациенти в риск	
Ниволумаб+ипилимумаб	
314	175 138 126 112 103 99 93 87 84 78 76 70 66 57 33 1 -
Ниволумаб	
316	151 120 106 97 84 78 73 69 66 62 57 54 50 44 21 0 -
Ипилимумаб	
315	78 46 34 31 28 21 18 16 15 12 11 10 9 9 7 1 -

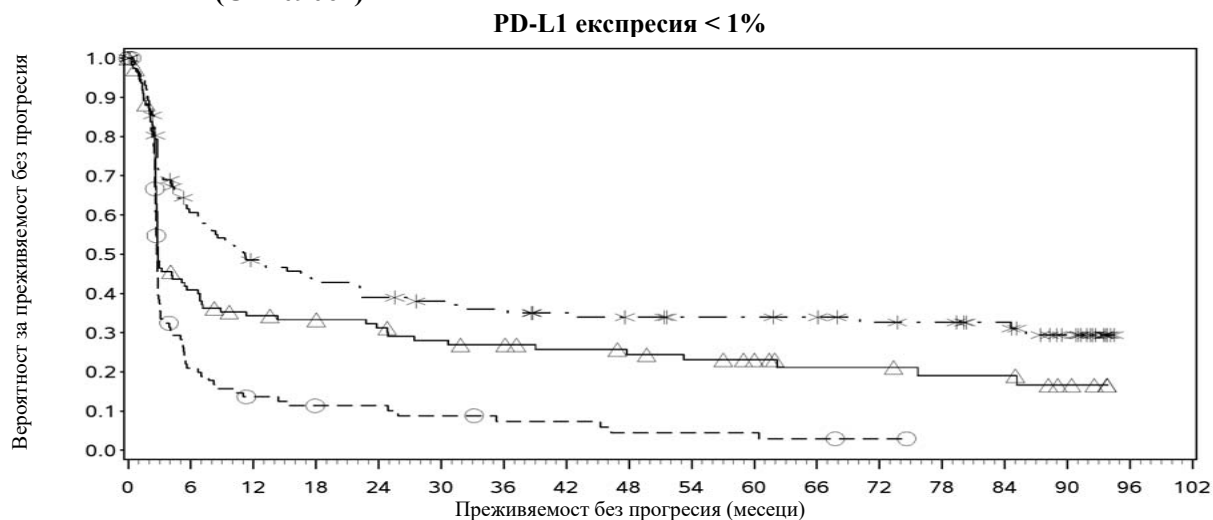
- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 189/314), медиана и 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 49% (44, 55), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 36% (32, 42), честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Ниволумаб (събития: 208/316), медиана и 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 42% (36, 47), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 29% (24, 35), честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 27% (22, 33)
- Ипилимумаб (събития: 261/315), медиана и 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 18% (14, 23), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 8% (5, 12), честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 7% (4, 11)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51);
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,53 (0,44, 0,64)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Фигура 3: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067)



Фигура 4: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб+ипилимумаб

123 65 51 46 41 38 36 33 31 29 29 28 25 24 21 13 0 -

Ниволумаб

117 44 35 33 30 26 24 21 19 17 15 11 11 9 9 5 0 -

Ипилимумаб

113 20 12 9 9 7 5 5 3 3 3 2 1 0 0 0 0 -

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/123), медиана и 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

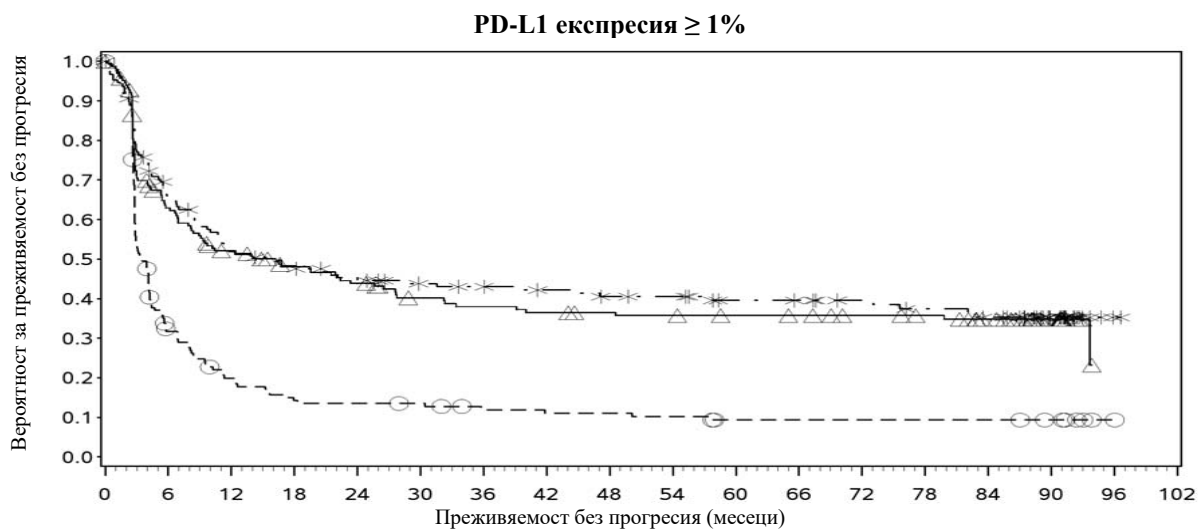
—△— Ниволумаб (събития: 85/117), медиана и 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

---○--- Ипилимумаб (събития: 94/113), медиана и 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб+ипилимумаб

155 93 73 67 60 55 53 50 47 46 41 40 37 34 31 17 1 -

Ниволумаб

171 99 79 69 63 54 51 49 47 46 44 43 40 38 32 14 0 -

Ипилимумаб

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 9 9 9 9 9 7 1 -

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 90/155), медиана и 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Ниволумаб (събития: 102/171), медиана и 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ипилимумаб (събития: 137/164), медиана и 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)

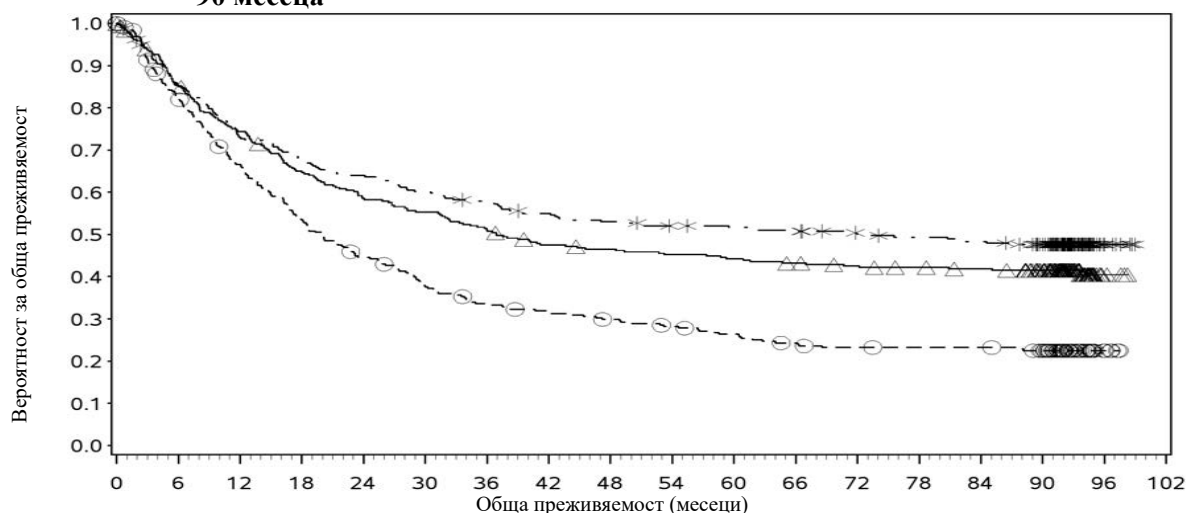
Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Окончателният (първичен) анализ на OS е проведен след като всички пациенти са проследявани минимум -28 месеца. На 28 месеца медианата на OS не е достигната в групата на ниволумаб в сравнение с 19,98 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,63, 98% CI: 0,48; 0,81; p-стойност: < 0,0001). Медиана на OS не е достигната в групата на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб в сравнение с групата на ипилимумаб (HR = 0,55, 98% CI: 0,42, 0,72; p-стойност: < 0,0001).

Резултатите от OS при допълнителен описателен анализ, предприет при минимално проследяване 90 месеца, показват съответствие с първоначалния първичен анализ. Резултатите за OS от този проследяващ анализ са показани във Фигура 5 (всички рандомизирани), Фигура 6 и 7 (при гранична стойност на туморен PD-L1 5% и 1%)

Анализът за OS не отчита получените в последствие терапии. Последваща системна терапия е получена съответно при 36,0%, 49,1% и 66,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1-терапия, анти-CTLA-4 антитяло или друга имунотерапия) е получена съответно при 19,1%, 34,2% и 48,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб.

Фигура 5 **Обща преживяемост (CA209067) – Минимален срок на проследяване 90 месеца**

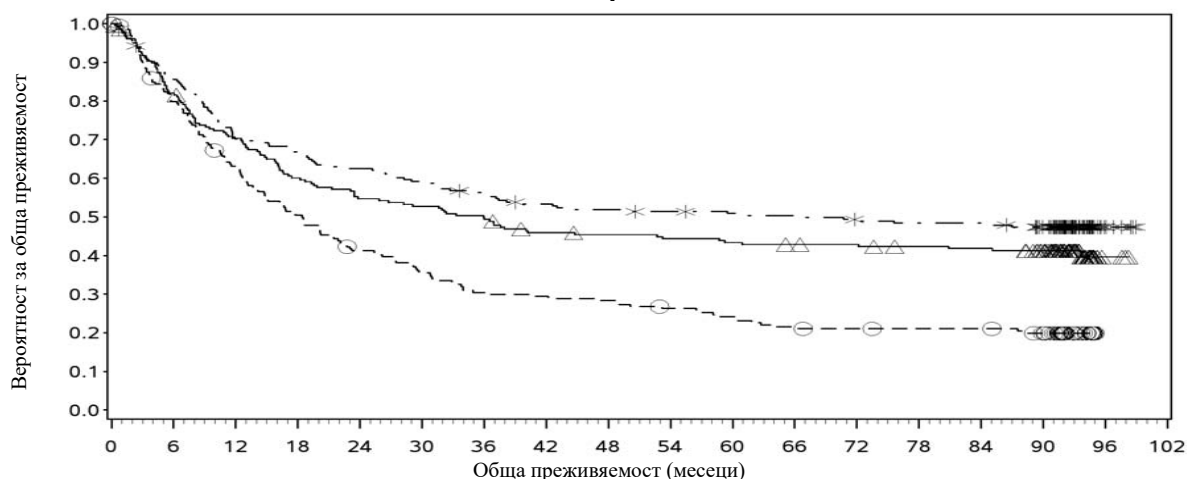


Брой пациенти в риск																	
Ниволумаб + ипилимумаб																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Ниволумаб																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ипилимумаб																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 162/314), медиана и 95% CI: 72,08 (38,18, N.A.)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 73% (68, 78), 24 месеца: 64% (59, 69), 36 месеца: 58% (52, 63), 60 месеца: 52% (46, 57) и 90 месеца: 48% (42, 53)
- △— Ниволумаб (събития: 182/316), медиана и 95% CI: 36,93 месеца (28,25; 58,71)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 74% (69, 79), 24 месеца: 59% (53, 64), 36 месеца: 52% (46, 57), 60 месеца: 44% (39, 50) и 90 месеца: 42% (36, 47)
- Ипилимумаб (събития: 235/315), медиана и 95% CI: 19,94 месеца (16,85; 24,61)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 67% (61, 72), 24 месеца: 45% (39, 50), 36 месеца: 34% (29, 39), 60 месеца: 26% (22, 31) и 90 месеца: 22% (18, 27)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Фигура 6: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067) - Минимален срок на проследяване 90 месеца
PD-L1 експресия < 5%



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

210 178 146 139 130 123 116 109 106 104 102 100 98 96 96 88 6 -

Ниволумаб

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 86 84 83 80 79 70 3 -

Ипилимумаб

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 46 41 39 38 38 33 0 -

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 109/210), медиана и 95% CI: 65,94 (32,72, N.A.)

—△— Ниволумаб (събития: 121/208), медиана и 95% CI: 35,94 месеца (23,06; 60,91)

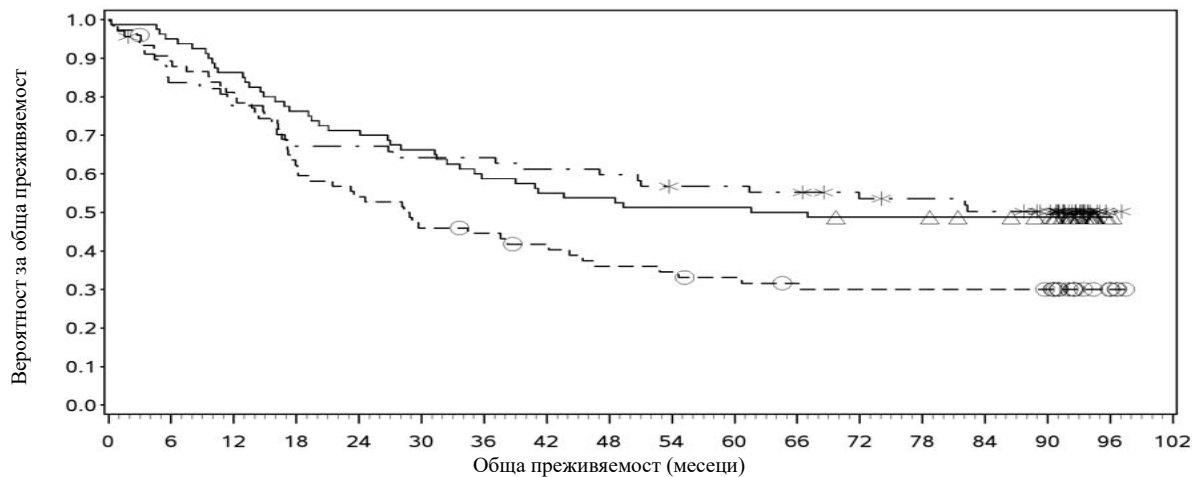
---○--- Ипилимумаб (събития: 157/202), медиана и 95% CI: 18,40 месеца (13,70; 22,51)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 експресия ≥ 5%



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

68 56 52 45 45 43 43 41 40 37 37 36 33 32 30 27 1 -

Ниволумаб

80 76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 40 38 38 36 33 1 -

Ипилимумаб

75 66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 20 19 19 19 18 4 -

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 33/68), медиана и 95% CI: N.A. (39,06, N.A.)

—△— Ниволумаб (събития: 41/80), медиана и 95% CI: 64,28 месеца (33,64, N.A.)

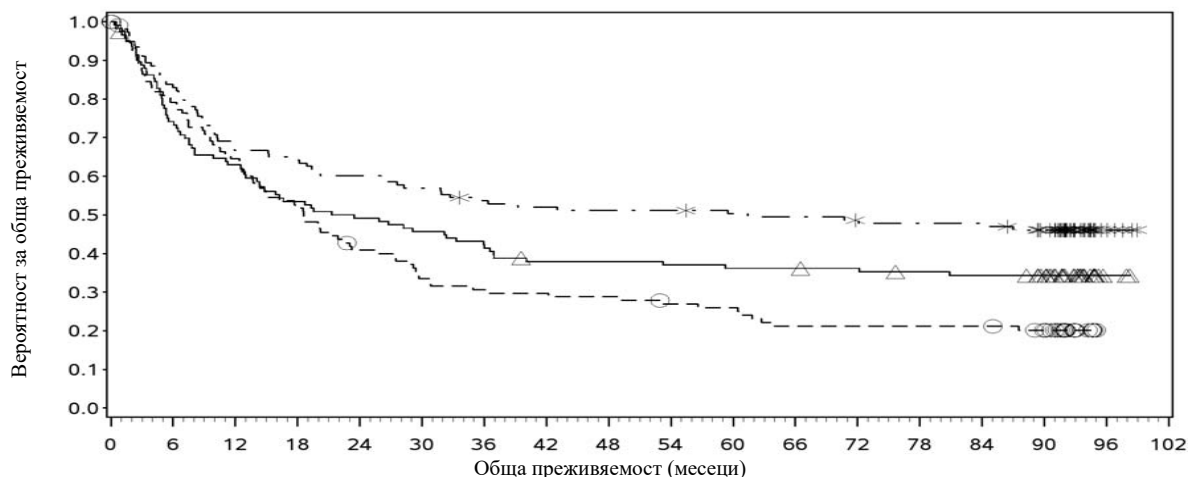
---○--- Ипилимумаб (събития: 51/75), медиана и 95% CI: 28,88 месеца (18,10; 44,16)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Фигура 7: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067) - Минимален срок на проследяване 90 месеца
PD-L1 експресия < 1%

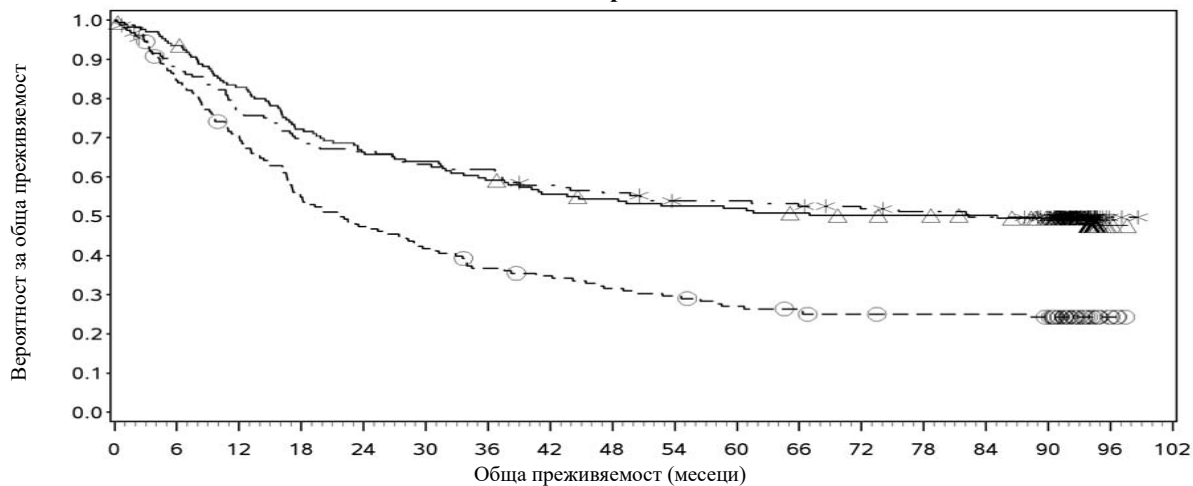


Брой пациенти в риск																		
Ниволумаб+ипилимумаб	123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Ниволумаб	117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ипилимумаб	113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 66/123), медиана и 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)
 —△— Ниволумаб (събития: 76/117), медиана и 95% CI: 23,46 месеца (13,01; 36,53)
 ---○--- Ипилимумаб (събития: 87/113), медиана и 95% CI: 18,56 месеца (13,67; 23,20)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1 експресия ≥ 1%



Брой пациенти в риск																		
Ниволумаб+ипилимумаб	155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Ниволумаб	171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ипилимумаб	164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/155), медиана и 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)
 —△— Ниволумаб (събития: 86/171), медиана и 95% CI: 85,09 месеци (39,00; N.A.)
 ---○--- Ипилимумаб (събития: 121/164), медиана и 95% CI: 21,49 месеци (16,85; 29,08)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Минималният срок на проследяване на ORR анализа е бил 90 месеца. Отговорите са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10: Обективен отговор (CA209067)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	ниволумаб (n = 316)	ипилимумаб (n = 315)
Обективен отговор	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Съотношение на шансовете (спрямо ипилимумаб)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Пълен отговор (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Частичен отговор (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Стабилно заболяване (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Продължителност на отговора			
Медиана (диапазон), месеци	N.A. (69,1, N.A.)	90,8 (45,7, N.A.)	19,3 (8,8; 47,4)
Дял с ≥ 12 месеца продължителност	68%	73%	44%
Дял с ≥ 24 месеца продължителност	58%	63%	30%
ORR (95% CI) по туморна PD-L1 експресия			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
$\geq 5\%$	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
$\geq 1\%$	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

И двете рамена, включващи ниволумаб, демонстрират значима полза по отношение на PFS и OS и по-висока ORR спрямо ипилимумаб като монотерапия. Наблюдаваните резултати за PFS след 18-месечно проследяване, както и резултатите за ORR и OS след 28-месечно проследяване си съответстват сред подгрупите пациенти, в това число изходен функционален статус по ECOG, BRAF статус, M стадий, възраст, анамнеза за метастази в мозъка и LDH на изходно ниво. Това наблюдение е подкрепено от OS резултатите при минимален период на проследяване от 90 месеца.

Сред 131 пациенти, които са прекъснали приложението на комбинацията поради нежелана реакция след 28-месечно проследяване, ORR е 71% (93/131), от които 20% (26/131) са постигнали пълен отговор и медианата на OS не е достигната.

И двете рамена, включващи ниволумаб, показват по-високи степени на обективен отговор отколкото ипилимумаб, независимо от нивата на PD-L1 експресията. Стойностите на ORR са по-високи за комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия

при различните нива на туморна PD-L1 експресия (Таблица 10) след 90-месечно проследяване с най-добър общ отговор от пълен отговор в корелация с подобрена преживяемост.

След 90-месечно проследяване медианата на продължителност на отговора при пациенти с ниво на туморна PD-L1 експресия $\geq 5\%$ е 78,19 месеца (диапазон: 18,07 - N.A.) в рамото на комбинацията, 77,21 месеца (диапазон: 26,25 - N.A.) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 31,28 месеца (диапазон: 6,08 - N.A.) в рамото на ипилимумаб. При туморна PD-L1 експресия $< 5\%$ медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 61,93-N.A.) в рамото на комбинацията, е 90,84 месеца (диапазон: 50,43-N.A.) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 19,25 месеца (диапазон: 5,32-47,44) в рамото на ипилимумаб като монотерапия.

Не може достоверно да се установи ясна гранична стойност на PD-L1 експресията, при отчитане на съответните крайни точки на туморен отговор, PFS и OS. Резултатите от проучвателни, многовариантни анализи показват характеристики на пациента и тумора (функционален статус по ECOG, M стадий, LDH на изходно ниво, BRAF мутационен статус, PD-L1 статус и пол), които могат да допринесат за преживяемостта.

Ефикасност по BRAF статус:

След 90-месечно проследяване пациентите, позитивни за BRAF[V600] мутация, и пациенти с BRAF див тип, рандомизирани на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, имат медиана на PFS съответно 16,76 месеца (95% CI: 8,28; 32,0) и 11,17 месеца (95% CI: 7,0; 19,32), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат медиана на PFS съответно 5,62 месеца (95% CI: 2,79, 9,46) и 8,18 месеца (95% CI: 5,13, 19,55). При пациенти, позитивни на BRAF [V600] мутация и BRAF див тип, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат медиана на PFS съответно 3,09 месеца (95% CI: 2,79; 5,19) и 2,83 месеца (95% CI: 2,76; 3,06).

След 90-месечно проследяване пациентите, позитивни за BRAF[V600] мутация, и пациенти с BRAF див тип, рандомизирани на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, имат ORR съответно 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) и 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат ORR съответно 37,8% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) и 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Пациентите позитивни за BRAF [V600] мутация и пациенти с BRAF див тип, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат ORR 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) и 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215)

След 90-месечно проследяване при пациенти, позитивни на BRAF [V600] мутация, медианата на OS не е достигната в рамото на комбинацията и 45,5 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб. Медианата на OS при пациенти позитивни за BRAF [V600] мутация в групата на монотерапия с ипилимумаб е 24,6 месеца. При пациенти с BRAF див тип медианата на OS е 39,06 месеца в рамото с комбинация, 34,37 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб и 18,5 месеца в рамото на монотерапия с ипилимумаб. OS HRs за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб спрямо ниволумаб като монотерапия са 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) при пациенти, позитивни за BRAF [V600] мутация, и 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) при пациенти с BRAF див тип.

Рандомизирано проучване фаза 2 на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и ипилимумаб (CA209069)

CA209069 е рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 2, сравняващо комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ипилимумаб като монотерапия при 142 пациенти с авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом с критерии за включване, близки до проучване CA209067 и първичен анализ при пациенти с BRAF див тип меланом (77% от пациентите). Оценената от изследователя ORR е 61% (95% CI: 48,9, 72,4) в рамото на комбинирана терапия (n = 72) спрямо 11% (95% CI: 3,0, 25,4) за рамото на ипилимумаб (n = 37). Изчислената степен на OS на 2 и 3 година е съответно 68% (95% CI: 56, 78) и 61% (95% CI: 49, 71) за комбинацията (n = 73) и съответно 53% (95% CI: 36, 68) и 44% (95% CI: 28, 60) за ипилимумаб (n = 37).

Бъбречноклетъчен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб спрямо сунитиниб (CA209214)

Безопасността и ефективността на ипилимумаб 1 mg/kg в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал/метастатичен RCC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209214). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с нелекуван, авансирал или метастатичен бъбречноклетъчен карцином със светлоклетъчна компонента. Първичната популация за ефикасност включва тези пациенти, при които има среден/висок риск и най-малко 1 или повече от следните шест прогностични рискови фактора, съгласно критериите на Международния консорциум за бази данни за метастатичен RCC (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) (по-малко от една година от първоначалното диагностициране на бъбречноклетъчен карцином до рандомизиране, функционален статус по скалата на Karnofsky < 80%, хемоглобин по-нисък от долната граница на нормата, коригиран калций над 10 mg/dl, брой на тромбоцитите по-висок от горната граница на нормата, и абсолютен брой на неутрофилите по-голям от горната граница на нормата). Проучването включва пациенти независимо от техния PD-L1 туморен статус. Пациенти с функционален статус по скалата на Karnofsky < 70% и пациенти с анамнеза за или съществуващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от проучването. Пациентите са стратифицирани по прогностичен скор по скалата на IMDC и по регион.

Общо 1096 пациенти са рандомизирани в проучването, от които 847 пациенти с RCC със среден/висок риск са получавали ипилимумаб 1 mg/kg (n = 425), прилаган интравенозно, в продължение на 30 минути в комбинация с ниволумаб, прилаган интравенозно в продължение на 60 минути на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици или сунитиниб (n = 422) 50 mg дневно, прилаган перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици без приложение, на всеки цикъл. Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Първите оценки на тумора са проведени 12 седмици след рандомизиране и продължават на всеки 6 седмици след това през първата година, а след това на всеки 12 седмици до прогресия или прекратяване на терапията, което настъпи по-късно. Лечението след първоначална прогресия, определена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е разрешено, ако пациентът има клинична полза и понася изследваното лекарство, както е определено от изследователя. Първичните крайни точки за ефикасност са OS, ORR и PFS, определени чрез Заслепен независим централизиран преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) при пациенти със среден/висок риск.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 21-85) с 38% на възраст \geq 65 години и 8% на възраст \geq 75 години. Повечето пациенти са мъже (73%) и са бели (87%), а 31% и 69% от пациентите имат KPS на изходно ниво съответно от 70 до 80% и от 90 до 100%. Медианата на продължителността от първоначално диагностициране до рандомизиране е 0,4 години и в двете групи на ипилимумаб 1 mg/kg и в групата на комбинация с ниволумаб 3 mg/kg и сунитиниб. Медианата на продължителността на терапията е 7,9 месеца (диапазон: 1 ден- 21,4⁺ месеца) при пациентите, лекувани с ипилимумаб и ниволумаб и е 7,8 месеца (диапазон: 1 ден- 20,2⁺ месеца) при пациентите, лекувани със сунитиниб. Терапията с ипилимумаб и ниволумаб е продължена след прогресия при 29% от пациентите.

Резултатите за ефикасност при пациентите със среден/висок риск са показани в Таблица 11 (първичен анализ с минимално проследяване от 17,5 месеца и с минимално проследяване от 60 месеца) и на Фигура 8 (минимално проследяване от 60 месеца).

Резултатите за OS при допълнителен описателен анализ, извършен при минимално проследяване от 60 месеца, показват резултати, съответстващи на първоначалния първичен анализ.

Таблица 11: Резултати за ефикасност при пациенти със среден/висок риск (CA209214)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Първичен анализ минимално проследяване: 17,5 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	140 (33%)	188 (45%)
Коефициент на риск ^a		0,63
99,8% CI		(0,44, 0,89)
p-стойност ^{b,b}		< 0,0001
Медиана (95% CI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
На 12 месеца	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Преживяемост без прогресия		
Събития	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Коефициент на риск ^a		0,82
99,1% CI		(0,64, 1,05)
p-стойност ^{b,3}		0,0331
Медиана (95% CI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Потвърден обективен отговор (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Разлика в ORR (95% CI) ^г		16,0 (9,8, 22,2)
p-стойност ^{д,с}		< 0,0001
Пълен отговор (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Частичен отговор (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Стабилно заболяване (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Медиана на продължителността на отговора*		
Месеци (диапазон)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Актуализиран анализ* минимално проследяване: 60 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	242 (57%)	282 (67%)
Коефициент на риск ^a		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Медиана (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Степен (95% CI)		
На 24 месеца	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
На 36 месеца	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
На 48 месеца	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
На 60 месеца	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Преживяемост без прогресия		
Събития	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Коефициент на риск ^а		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Медиана (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Потвърден обективен отговор (BICR)		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^{г,д}		16,2 (10,0, 22,5)
Пълен отговор (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Частичен отговор (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Стабилно заболяване (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Медиана на продължителността на отговора^ж		
Месеци (диапазон)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,8 (0.9-35.0)	3,1 (0.6-23.6)

^а На база стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^б На база стратифициран log-rank тест.

^в р-стойността е сравнена с алфа 0,002 с цел постигане на статистическа значимост.

^г Разликата е коригирана по страта.

^д На база стратифициран тест на DerSimonian-Laird.

^е р-стойността е сравнена с алфа 0,001 с цел постигане на статистическа значимост.

^ж Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

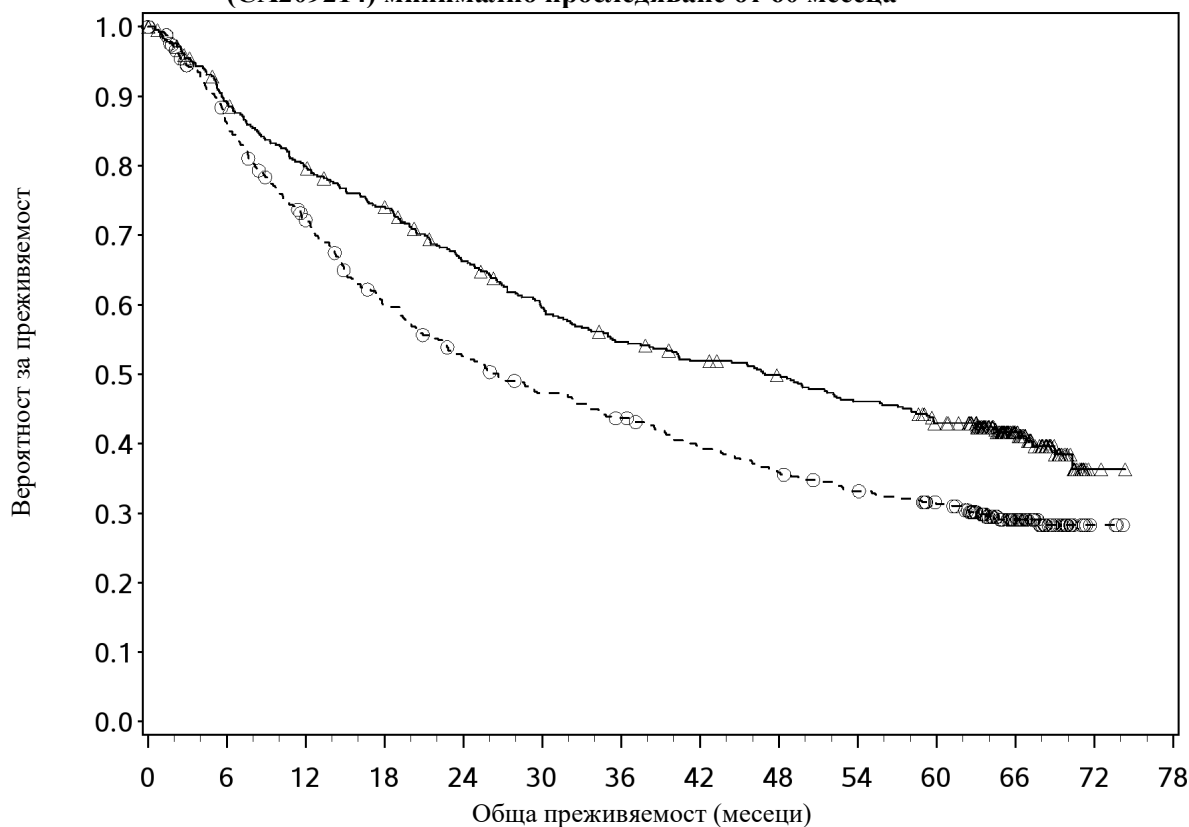
^з р-стойността е сравнена с алфа 0,009 с цел постигане на статистическа значимост.

^{„+“} обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

* Описателен анализ въз основа на дата на заключване на данните: 26 февруари 2021 г.

Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти със среден/висок риск (CA209214) минимално проследяване от 60 месеца



Брой пациенти в риск	
Ниволюмаб + импилимумаб	
425	372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0
Сунитиниб	
422	353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Ниволюмаб + импилимумаб (събития: 242/425), медиана и 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- Сунитиниб (събития: 282/422), медиана и 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Актуализиран описателен OS анализ е извършен, след като всички пациенти са били проследявани минимум 24 месеца. По времето на анализа, коефициентът на риск е 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91), като случаите в рамото на комбинирана терапия са 166/425 и 209/422 в рамото на сунитиниб. При пациенти със среден/висок риск, OS полза е наблюдавана в рамото на импилимумаб в комбинация с ниволюмаб спрямо рамото на сунитиниб независимо от тумурната PD-L1 експресия. Медианата на OS за тумурната PD-L1 експресия $\geq 1\%$ не е достигната за импилимумаб в комбинация с ниволюмаб и е 19,61 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). За тумурната PD-L1 експресия $< 1\%$ медианата на OS е 34,7 месеца за ипилимумаб в комбинация с ниволюмаб и е 32,2 месеца спрямо рамото на сунитиниб (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Също така в проучване CA209214 249 пациенти, с благоприятен риск според критериите на IMDC, са рандомизирани да премат ипилимумаб плюс ниволюмаб (n = 125) или сунитиниб (n = 124). Тези пациенти не са оценени като част от първичната популация за ефикасност. При минимум 24 месеца проследяване OS при пациентите с благоприятен риск, получаващи ипилимумаб плюс ниволюмаб в сравнение със сунитиниб, са с коефициент на риск 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). При минимум 60 месеца проследяване, HR за OS е 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Няма данни за употребата на ипилимумаб в комбинация с ниволюмаб при пациенти само с несветлоклетъчна хистология при терапия от първа линия на RCC.

Пациентите на възраст ≥ 75 години представляват 8% от всички пациенти със среден/висок риск в CA209214, а комбинацията на ипилимумаб и ниволумаб показва числено по-малък ефект върху OS (HR 0,97, 95% CI: 0,48, 1,95) в тази подгрупа в сравнение с общата популация при минимум 17,5 месеца проследяване. Поради малкият размер на тази подгрупа, не могат да бъдат направени категорични заключения.

Първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Рандомизирано проучване фаза 3 на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и 2 цикъла на платина-базирана химиотерапия спрямо 4 цикъла на платина-базирана химиотерапия (CA2099LA)

Безопасността и ефикасността на ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици и 2 цикъла на платина-базирана химиотерапия са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099LA). Проучването включва пациенти (на 18 години или повече) с хистологично потвърден несквамозен или сквамозен стадий IV или рецидивиращ NSCLC (по 7^{ма} класификация на International Association for the Study of Lung Cancer), функционален статус по ECOG 0 или 1 и без предшестваща противоракова терапия (включително EGFR и ALK инхибитори). Пациентите са включени в проучването независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациенти със сенсibiliзирани EGFR мутации или ALK транслокации, активни (нелекувани) мозъчни метастази, карциноматозен менингит, активно аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Пациентите с лекувани метастази в мозъка са отговаряли на изискванията, ако неврологичният им статус се е върнал към изходното ниво най-малко 2 седмици преди включването, или са преустановили приема на кортикостероиди, или са на стабилна или намаляваща доза < 10 mg еквиваленти на преднизон дневно. Рандомизирането е стратифицирано според хистологията (сквамозна спрямо несквамозна), ниво на PD-L1 експресия на тумора ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$) и пол (мъже спрямо жени).

Общо 719 пациенти са рандомизирани да получават или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и платина-базирана химиотерапия ($n = 361$), или платина-базирана химиотерапия ($n = 358$). Пациентите в рамото на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и платина-базирана химиотерапия получават ипилимумаб 1 mg/kg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 6 седмици, в комбинация с ниволумаб 360 mg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици за 2 цикъла. Пациентите в рамото за химиотерапия са получавали платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла; пациентите с нескваматозен карцином са могли да получат по избор поддържаща терапия с пеметрексед.

Платина-базирана химиотерапия се състои от карбоплатин (AUC 5 или 6) и пеметрексед 500 mg/m^2 ; или цисплатин 75 mg/m^2 и пеметрексед 500 mg/m^2 за несквамозен NSCLC; или карбоплатин (AUC 6) и паклитексел 200 mg/m^2 за сквамозен NSCLC.

Лечението продължава до прогресиране на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Лечението може да продължи след прогресирането на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и се счита, че извлича клинична полза според изследователя. На пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелано събитие, приписвано на ипилимумаб, е разрешено да продължат с ниволумаб като монотерапия. Оценката на тумора се извършва на всеки 6 седмици след първата доза от проучваното лечение през първите 12 месеца, след това на всеки 12 седмици, до прогресия на заболяването или прекратяване на проучваното лечение.

Изходните характеристики на CA2099LA като цяло са балансирани във всички групи на лечение. Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 26-86) с $51\% \geq 65$ години и $10\% \geq 75$ години. По-голямата част от пациентите са бели (89%) и мъже (70%). Изходният

функционален статус по ECOG е 0 (31%) или 1 (68%), 57% от пациентите с PD-L1 \geq 1% и 37% с PD-L1 < 1%, 31% са със сквамозна и 69% са с несквамозна хистология, 17% имат метастази в мозъка, а 86% са бивши/настоящи пушачи. Нито един пациент не е получавал преди това имунотерапия.

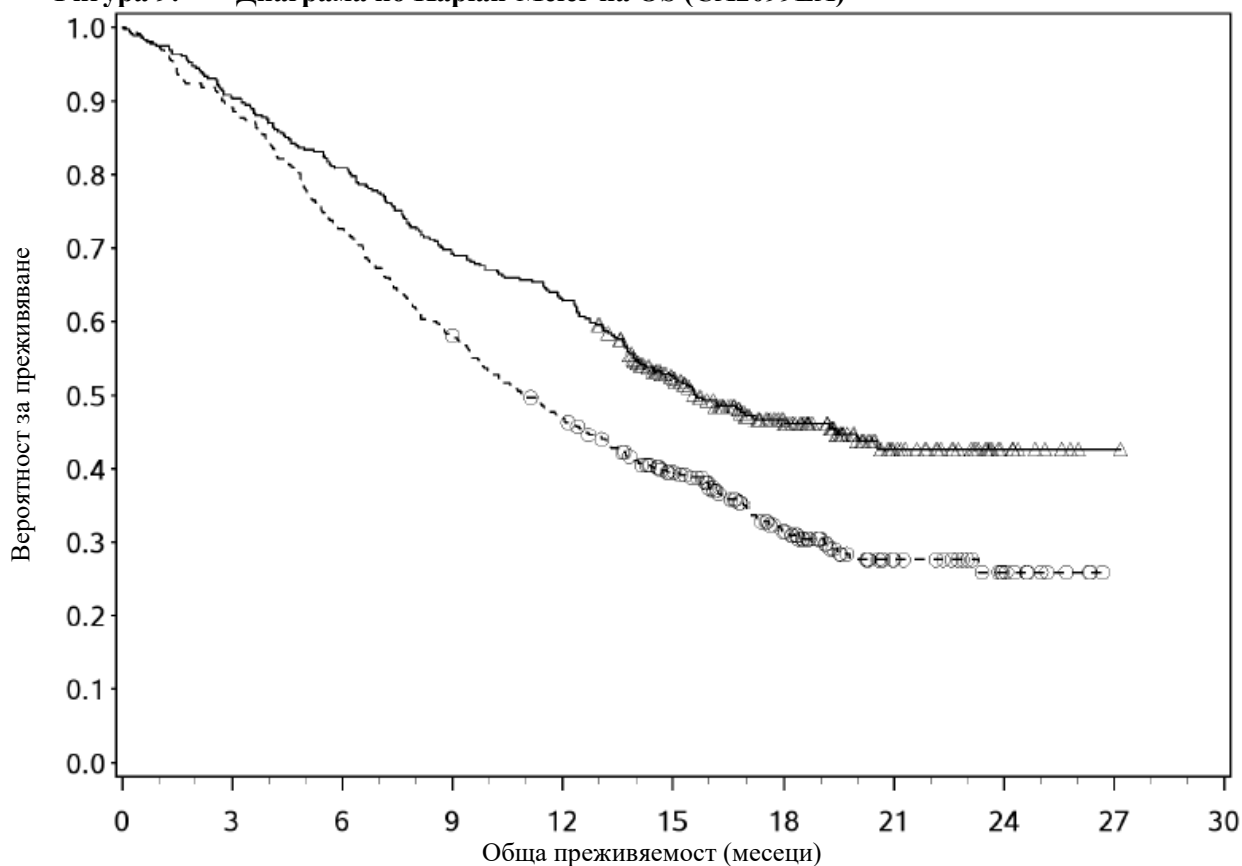
Първичният измерител на резултата за ефикасност на CA2099LA е OS. Допълнителните крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителността на отговора, както е оценено от BICR.

Проучването демонстрира статистически значима полза при OS, PFS и ORR за пациенти, рандомизирани на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и платина-базирана химиотерапия, в сравнение с платина-базирана химиотерапия при предварително уточнен междинен анализ, когато са наблюдавани 351 събития (87% от планирания брой събития за окончателен анализ). Минималното проследяване за OS е 8,1 месеца.

Резултатите за ефикасност са показани на Фигура 9 (актуализиран анализ на OS с минимално време на проследяване 12,7 месеца) и Таблица 12 (първичен анализ с минимално проследяване от 8,1 месеца).

Направен е актуализиран анализ на ефикасността, когато всички пациенти са с минимално време на проследяване 12,7 месеца (виж Фигура 9). По време на този анализ коефициентът на риск за OS е 0,66 (95% CI: 0,55, 0,80), а коефициентът на риск за PFS е 0,68 (95% CI: 0,57, 0,82).

Фигура 9: Диаграма по Kaplan-Meier на OS (CA2099LA)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Химиотерапия										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Ниволумаб + ипилимумаб +(събития: 190/361), медиана и 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- Химиотерапия (събития: 242/358), медиана и 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Таблица 12: Резултати за ефикасност (CA2099LA)

	ипилимуаб + ниволумаб + химиотерапия (n = 361)	химиотерапия (n = 358)
Обща преживяемост		
Събития	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Коефициент на риск (96,71% CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Стратифицирана log-rank p-стойност ^b		0,0006
Медиана (месеци) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Честота (95% CI) на 6 месеца	80,9 (76,4-84,6)	72,3 (67,4-76,7)
Преживяемост без прогресия		
Събития	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Коефициент на риск (97,48% CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Стратифицирана log-rank p-стойност ^b		0,0001
Медиана (месеци) ^г (95% CI)	6,83 (5,5; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Честота (95% CI) на 6 месеца	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Честота на общо повлияване^д		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Стратифициран СМН тест p-стойност ^e		0,0003
Пълен отговор (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Частичен отговор (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Продължителност на отговора		
Медиана (месеци) (95% CI) ^e	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% с продължителност ≥ 6 месеца ^ж	74	41

^a базиран на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

^б p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,0329 за този междинен анализ.

^в p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,0252 за този междинен анализ.

^г Оценка по Kaplan-Meier.

^д Съотношение на пълен или частичен отговор; CI въз основа на метода на Clopper и Pearson.

^е p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,025 за този междинен анализ.

^ж Въз основа на оценките на Kaplan-Meier за продължителността на отговора.

СМН = Cochran-Mantel-Haenszel

Последваща системна терапия е приложена съответно при 28,8% и 41,1% от пациентите в рамената с комбинация и с химиотерапия. Последваща имунотерапия (включително анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA4) е приложена съответно при 3,9% и 27,9% от пациентите в рамената с комбинация и с химиотерапия.

В проучване CA2099LA, подгрупов описателен анализ по отношение на химиотерапията, ползата по отношение на OS е показана при пациенти, лекувани с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия със скваматозноклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) и при пациенти с нескваматозноклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Таблица 13 обобщава резултатите за ефикасност по отношение на OS, PFS и ORR чрез туморна PD-L1 експресия в предварително зададени анализи на подгрупи.

Таблица 13: Резултати за ефикасност чрез туморна PD-L1 експресия (CA2099LA)

	ипилимуаб + ниволумаб + химиотерапия	химиотерапия	ипилимуаб + ниволумаб + химиотерапия	химиотерапия	ипилимуаб + ниволумаб + химиотерапия	химиотерапия	ипилимуаб + ниволумаб + химиотерапия	химиотерапия
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% to 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR % в	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Коефициент на риск базиран на нестратифициран модел на Соx за пропорционалност на риска.

Общо 70 пациенти с NSCLC на възраст ≥ 75 години са включени в проучване CA2099LA (37 пациенти в рамото с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия и 33 пациенти в рамото за химиотерапия). В тази подгрупа на проучването се наблюдава HR от 1,36 (95% CI: 0,74, 2,52) при OS и HR от 1,12 (95% CI: 0,64, 1,96) при PFS за ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия спрямо химиотерапия. ORR в рамото с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия е 27,0% и 15,2% в рамото с химиотерапия. Четиридесет и три процента от пациентите на възраст ≥ 75 години са преустановили лечението с ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия. Данните за ефикасност и безопасност на ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия са ограничени при тази популация пациенти.

В подгрупов анализ се наблюдава намалена полза по отношение на преживяемостта при ипилимуаб в комбинация с ниволумаб и химиотерапия в сравнение с химиотерапия при пациенти, които никога не са били пушачи. Поради малкия брой пациенти обаче не може да се направят окончателни заключения от тези данни.

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Рандомизирано проучване фаза 3 на ипилимуаб в комбинация с ниволумаб в сравнение с химиотерапия (CA209743)

Безопасността и ефикасността на ипилимуаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209743). Проучването включва пациенти (на възраст 18 или повече години) с хистологично потвърден и нелекуван до момента злокачествен мезотелиом на плеврата с епителиоидна или неепителиоидна хистология, с функционален статус по скалата на ECOG 0 или 1 и неподлагани на палиативна лъчетерапия в рамките на 14 дни от първата терапия в проучването. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациентите с примитивен мезотелиом на перитонеума, перикарда, тестиса или туника вагиналис, интерстициална белодробна болест, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия и мозъчни метастази (освен ако не са подлагани на хирургична резекция или стереотактична лъчетерапия и без еволюиране в рамките на 3 месеца преди включването в проучването) са изключени от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по хистология (епителиоиден спрямо саркоматоиден или смесен хистологичен подтип) и пол (мъже спрямо жени).

Общо 605 пациенти са рандомизирани да получават ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (n = 303) или химиотерапия (n = 302). Пациентите от групата на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб са получавали ипилимумаб 1 mg/kg в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия на всеки 2 седмици в продължение на 2 години. Пациентите от групата на химиотерапия са получавали до 6 цикъла химиотерапия (всеки цикъл с продължителност 21 дни). Химиотерапията се състои от цисплатин 75 mg/m² и пеметрексед 500 mg/m² или карбоплатин 5 AUC и пеметрексед.

Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Лечението може да продължи след прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и ако по мнение на изследователя е имал клинична полза от него. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат монотерапията с ниволумаб. Оценките на тумора са извършвани на всеки 6 седмици след първата доза от проучваното лечение през първите 12 месеца, след това на всеки 12 седмици, до прогресия на заболяването или прекратяване на проучваното лечение.

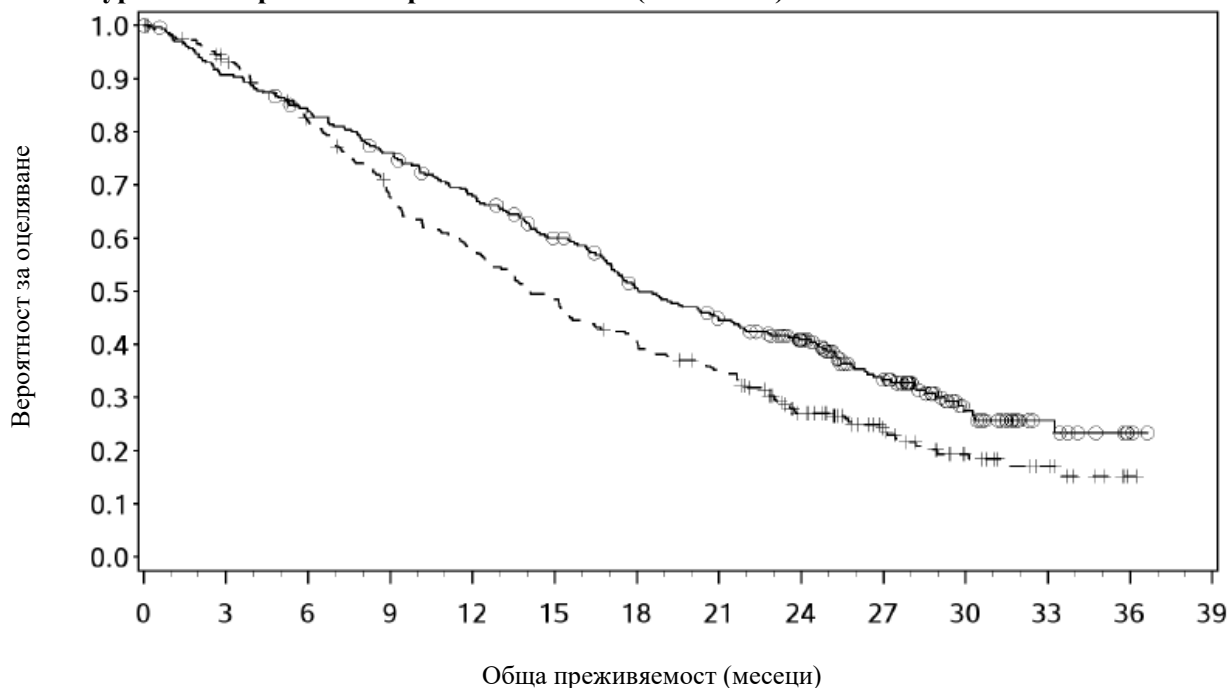
Изходните характеристики в CA209743 като цяло са балансирани във всички проучвани групи. Медианата на възрастта е 69 години (диапазон: 25-89) с 72% ≥ 65 години и 26% ≥ 75 години. По-голямата част от пациентите са мъже (77%) от бялата раса (85%). Изходния функционален статус по скалата на ECOG е 0 (40%) или 1 (60%), 80% от пациентите са с PD-L1 ≥ 1% и 20% с PD-L1 < 1%, 75% са с епителиоидна и 25% с неепителиоидна хистология.

Първичният критерий за ефикасност в CA209743 е OS. Основните вторични крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на модифицирани критерии RECIST за мезотелиом на плеврата. Описателни анализи за тези вторични крайни точки са представени в таблица 14.

Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS за пациенти, рандомизирани на ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, в сравнение с тези на химиотерапия при предварително уточнен междинен анализ, когато са наблюдавани 419 събития (89% от планирания брой събития за окончателен анализ). Минималното проследяване за OS е 22 месеца.

Резултатите за ефективност са показани във Фигура 10 и Таблица 14.

Фигура 10: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209743)



Брой пациенти в риск		Обща преживяемост (месеци)													
Ниволумаб + ипилимумаб		303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Химиотерапия		302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 200/303), медиана и 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Химиотерапия (събития: 219/302), медиана и 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Таблица 14: Резултати за ефикасност (CA209743)

	ипилимумаб + ниволумаб (n = 303)	химиотерапия (n = 302)
Обща преживяемост		
Събития	200 (66%)	219 (73%)
Коефициент на риск (96,6% CI) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
p-стойност (стратифициран log-rank тест) ^b		0,002
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Честота (95% CI) на 24 месеца ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Преживяемост без прогресия		
Събития	218 (72%)	209 (69%)
Коефициент на риск (95% CI) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Степен на обективен отговор		
(95% CI)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Пълен отговор (CR)	1,7%	0
Частичен отговор (PR)	38%	43%

	ипилимумаб + ниволумаб (n = 303)	химиотерапия (n = 302)
Продължителност на отговора		
Медиана (месеци) ^в (95% CI)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^а Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

^б р-стойността се сравнява с разпределената алфа 0,0345 за този междинен анализ

^в оценка по Kaplan-Meier.

Последваща системна терапия е приложена съответно при 44,2% и 40,7% от пациентите в рамото на комбинацията и на химиотерапията. Последваща имунотерапия (включително анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA4) е получена съответно от 3,3% и 20,2% от пациентите в групата на комбинацията и химиотерапията.

Таблица 15 обобщава резултатите за ефикасност за OS, PFS и ORR според хистологията в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 15: Резултати за ефикасност според хистологията (CA209743)

	Епителоидна (n = 471)		Различна от епителоидна хистология (n = 134)	
	ипилимумаб (ipilimumab) + ниволумаб (n = 236)	химиотерапия (n = 235)	ипилимумаб (ipilimumab) + ниволумаб (n = 67)	химиотерапия (n = 67)
Обща преживяемост				
Събития	157	164	43	55
Коефициент на риск (95% CI) ^а	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Медиана (месеци) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Честота (95% CI) на 24 месеца	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Преживяемост без прогресия				
Коефициент на риск (95% CI) ^а	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Медиана (месеци) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Степен на обективен отговор				
(95% CI) ^б	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Продължителност на отговора				
Медиана (месеци) (95% CI) ^в	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^а Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^б Доверителният интервал базиран на метода на Clorper и Pearson

^в Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier

Таблица 16 обобщава резултатите за ефикасността за OS, PFS и ORR по изходна PD-L1 туморна експресия в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 16: Резултати за ефикасност чрез PD-L1 туморна експресия (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ипилимумаб (ipilimumab) + ниволумаб (n = 57)	химиотерапия (n = 78)	ипилимумаб (ipilimumab) + ниволумаб (n = 232)	химиотерапия (n = 219)
Обща преживяемост				
Събития	40	58	150	157
Коефициент на риск (95% CI) ^a		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Медиана (месеци) (95% CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Честота (95% CI) на 24 месеца	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Преживяемост без прогресия				
Коефициент на риск (95% CI) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Медиана (месеци) (95% CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Степен на обективен отговор				
(95% CI) ^b	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier.

^b Доверителният интервал базиран на метода на Clopper и Pearson.

В проучването CA209743 са включени общо 157 пациенти с МРМ на възраст ≥ 75 години (78 в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 79 в групата на химиотерапия). HR 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) за OS е наблюдаван при ипилимумаб в комбинация с ниволумаб спрямо химиотерапия в рамките на тази подгрупа на проучването. Установена е по-висока честота на сериозни нежелани реакции и по-висок процент на прекратяване на терапията поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече в сравнение с всички пациенти, получавали ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (вж. точка 4.8). Поради проучвателния характер на този подгрупов анализ обаче не могат да се направят категорични заключения.

Колоректален карцином с dMMR или MSI -H

Безопасността и ефикасността на ипилимумаб 1 mg/kg в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg за лечение на метастатичен CRC с dMMR или MSI-H са оценени в многоцентрово, отворено проучване фаза 2 с едно рамо (CA209142).

Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст) с локално определен dMMR или MSI-H статус, които са имали прогресия по време на, след или са показали непоносимост към предходна терапия с флуоропиримидин и оксалиплатин или иринотекан. Пациентите, чиято най-скорошна предходна терапия е била при адювантни условия е трябвало да имат прогресия на или в рамките 6 месеца от приключването на адювантната химиотерапия. Пациентите с функционален статус по ECOG 0 или 1 са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активни мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от проучването.

Общо 119 пациенти са лекувани с ипилимумаб 1 mg/kg, приложен интравенозно за 90 минути в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно в продължение на 60 минути на

всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Лечението продължава до установяване на клинична полза или до поява на непоносимост към лечението. На всеки 6 седмици през първите 24 седмици и на всеки 12 седмици след това е извършвано оценяване на тумора съгласно RECIST версия 1.1. Първичният измерител на резултата, оценен от изследователя е степен на обективен отговор (ORR). Вторичните измерители на резултата са оценени от BICR ORR и степента на контрола на заболяването. Анализите на ORR включват продължителност и време до поява на отговор. Есплораторните измерители на резултата включват PFS и OS.

Медианата на възрастта е 58 години (диапазон: 21 - 88), 32% от които на възраст ≥ 65 години и 9% на възраст ≥ 75 години, 59% са мъже, а 92% - от бялата раса. Изходният функционален статус по ECOG е 0 (45%) или 1 (55%), 25% от пациентите имат BRAF мутации, 37% имат KRAS мутации, а 12% са неизвестни. От 119-те лекувани пациенти 109 са получавали преди това химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин при метастатични условия, а 9 - при адювантни условия. Преди да се включат в проучването, от 119 лекувани пациенти, 118 (99%) са получавали флуороурацил, 111 (93%) са получавали оксалиплатин, 87 (73%) са получавали иринотекан като част от предишни терапии; 82 (69%) са получавали предходно лечение с флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Двадесет и три процента, 36%, 24% и 16% са получили съответно 1, 2, 3 или 4 или повече предишни терапии, а 29% от пациентите са получили EGFR инхибитор.

Резултатите за ефикасност (минимално проследяване 46,9 месеца; медиана на проследяване 51,1 месеца) са показани в Таблица 17.

Таблица 17: Резултати за ефикасност (CA209142) при dMMR или MSI-H CRC*

	ипилилумаб + ниволумаб (n = 119)
Потвърден обективен отговор, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Пълен отговор (CR), n (%)	15 (12,6)
Частичен отговор (PR), n (%)	62 (52,1)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	25 (21,0)
Продължителност на отговора	
Медиана (диапазон), месеци	NR (1,4; 58,0+)
Медиана на времето до отговор	
Месеци (диапазон)	2,8 (1,1; 37,1)

* по оценка на изследователя

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NR = не е достигнато

Оценената от BICR степен на обективен отговор (ORR) е 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), което включва процент на пълен отговор (CR) 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), процент на частичен отговор (PR) 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) и стабилно заболяване, отчетено при 22,7%. Оценките от BICR като цяло съответстват на оценката на изследователя. Наблюдавани са потвърдени отговори независимо от статуса на BRAF или KRAS мутация и PD - L1 нивата на експресия на тумора.

От 119-те пациенти 11 (9,2%) пациенти са на възраст ≥ 75 години. Оценената от изследователя ORR при пациентите на възраст ≥ 75 години е 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 на ипилилумаб в комбинация с ниволумаб спрямо химиотерапия като първа линия на лечение (CA209648)

Безопасността и ефикасността на ипилилумаб в комбинация с ниволумаб са оценени в рандомизирано, активно контролирано, отворено проучване фаза 3 (CA209648). Проучването

включва възрастни пациенти (18 години или повече) с нелекуван преди това, неоперабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус и PD-L1 експресията на туморни клетки е определена с помощта на PD-L1 IHC 28-8 pharmDx анализ. Пациентите са с плоскоклетъчен карцином или аденосквамозноклетъчен езофагеален карцином, който не подлежи на химиолъчетерапия и/или операция. Предишна адювантна, неоадювантна или дефинитивна химиотерапия, лъчетерапия или химиолъчелечение е разрешена, ако приложена като част от лечебния режим преди включването в изпитването. Пациенти, които са имали изходен функционален скор ≥ 2 , които са имали мозъчни метастази, които са били симптоматични, които са имали активно автоимунно заболяване, които са използвали системни кортикостероиди или имunosупресори, или пациенти с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода са изключени от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по туморния PD-L1 статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен), регион (Източна Азия спрямо останалата част от Азия спрямо останалия свят), ECOG функционален статус (0 спрямо 1) и брой органи с метастази (≤ 1 спрямо ≥ 2).

Общо 649 пациенти са рандомизирани да получават съответно ипилимумаб в комбинация с ниволумаб ($n = 325$) или химиотерапия ($n = 324$). От тях 315 пациенти са имали туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$, 158 в рамото на ипилимумаб плюс ниволумаб и 157 в рамото на химиотерапия. Пациентите в рамото на ипилимумаб плюс ниволумаб получават ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Пациентите в рамото на химиотерапията получават флуороурацил 800 mg/m²/ден интравенозно в дни 1 до 5 (за 5 дни) и цисплатин 80 mg/m² интравенозно на ден 1 (от 4-седмичен цикъл). Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. На пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, е разрешено да продължат ниволумаб като самостоятелно средство.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. При пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$, средната възраст е 63 години (диапазон: 26-85), 8,2% са на възраст ≥ 75 години, 81,8% са мъже, 73,1% са азиатци и 23,3% са от бялата раса. Пациентите имат хистологично потвърждение за плоскоклетъчен карцином (98,9%) или аденосквамозноклетъчен езофагеален карцином (1,1%). Изходния функционален статус по ECOG е 0 (45,2%) или 1 (54,8%).

Първичните показатели за ефикасност са PFS (от BICR) и OS, оценени при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване включват OS, PFS (от BICR) и ORR (чрез BICR) при всички рандомизирани пациенти. Оценките на тумора по RECIST v1.1 се провеждат на всеки 6 седмици до и включително седмица 48, след това на всеки 12 седмици.

При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 13,1 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 18.

Таблица 18: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)

	ипилимумаб + ниволумаб (n = 158)	химиотерапия ^a (n = 157)
Обща преживяемост		
Събития	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Коефициент на риск (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-стойност ^b		0,0010
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^г	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Преживяемост без прогресия^д		
Събития	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Коефициент на риск (98,5% CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-стойност ^b		0,8958
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^г	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Честота на обективен отговор, n (%)^д		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Пълен отговор	28 (17,7)	8 (5,1)
Частичен отговор	28 (17,7)	23 (14,6)
Продължителност на отговора^д		
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Диапазон	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Флуороурацил и цисплатин.

^b Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска..

^в Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест.

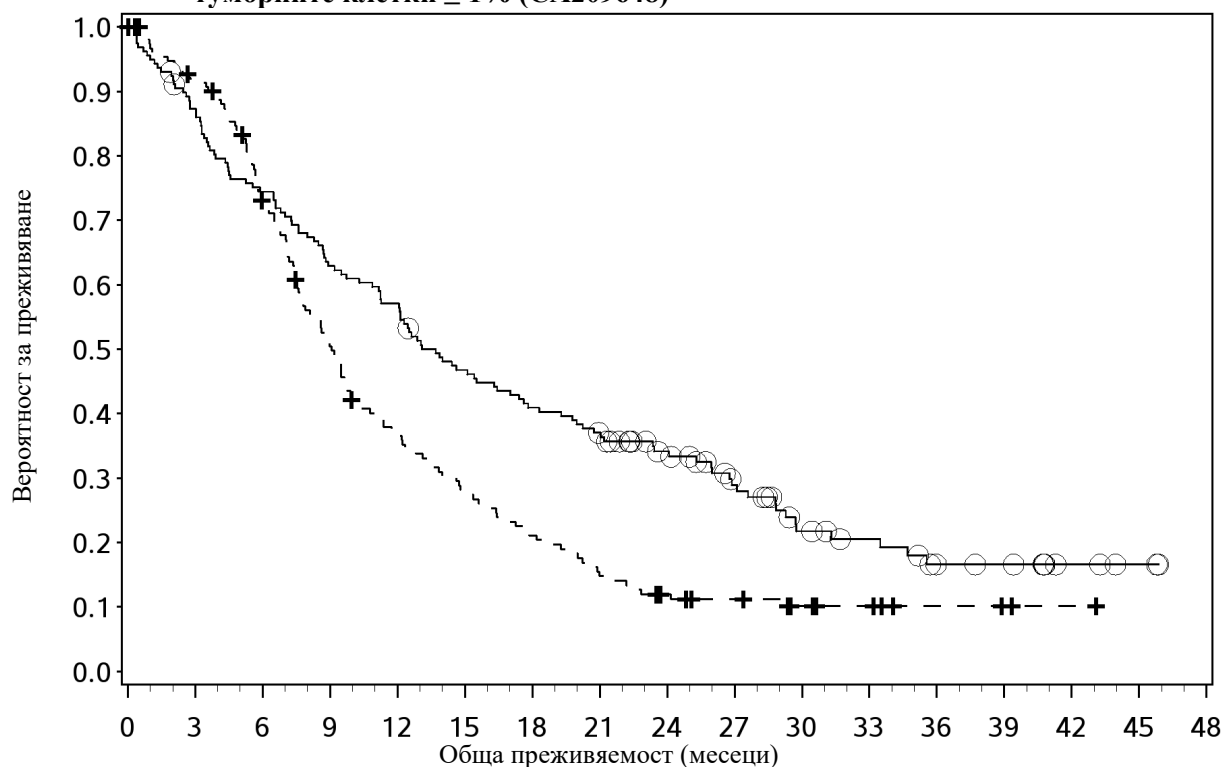
^г Въз основа на оценки по Kaplan-Meier.

^д Оценено от BICR.

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 20 месеца подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Медианата на OS е 13,70 месеца (95% CI: 11,24; 17,41) за ипилимумаб плюс ниволумаб спрямо 9,07 месеца (95% CI: 7,69; 10,02) за химиотерапия (HR = 0,63; 95% CI: 0,49). Медианата на PFS е 4,04 месеца (95% CI: 2,40; 4,93) за ипилимумаб плюс ниволумаб спрямо 4,44 месеца (95% CI: 2,89; 5,82) за химиотерапия (HR = 1,02; 95% CI: 0,747). ORR е 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) за ипилимумаб плюс ниволумаб спрямо 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) за химиотерапия.

Кривите на Kaplan-Meier за OS с минимално проследяване 20 месеца са показани на Фигура 11.

Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 експресия на туморните клетки $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Химиотерапия

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 119/158), медиана и 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Химиотерапия (събития: 130/157), медиана и 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Въз основа на дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Педиатрична популация

Ипилимумаб като монотерапия

Проучване CA184070 е многоцентрово, отворено проучване фаза 1 с повишаване на дозата на ипилимумаб при педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година до ≤ 21 години с измерими/оценими, нелечими, рецидивирали или рефрактерни солидни тумори, където няма терапевтична алтернатива в стандартната терапия. Проучването включва 13 пациенти на възраст < 12 години и 20 пациенти на възраст ≥ 12 години. Ипилимумаб е прилаган на всеки 3 седмици за 4 дози и след това на всеки 12 седмици, докато не е имало дозоограничаваща токсичност (DLT) и прогресия на заболяването. Първичните крайни точки са били безопасност и фармакокинетика (PK). Ипилимумаб 5 mg/kg е бил приложен на трима пациенти и ипилимумаб 10 mg/kg е бил приложен на двама пациенти на възраст на и над 12 години с авансирал меланом. Стабилно заболяване е постигнато при двама пациенти на ипилимумаб в доза 5 mg/kg, при единият с продължителност от > 22 месеца.

Проучване CA184178 е нерандомизирано, многоцентрово, отворено проучване фаза 2 при юноши на възраст от 12 до < 18 години с неоперабилен малигнен меланом стадий III или IV, с или без педходна терапия. Ипилимумаб е прилаган на всеки 3 седмици за 4 дози. Първичната крайна точка за ефикасност е степен на преживяемост от 1 година. Вторичните крайни точки за ефикасност като най-добра обща степен на отговор (BORR), стабилно заболяване (SD), степен на контрол на заболяването (DCR) и преживяемост без прогресия (PFS) са базирани на критериите на мСЗО и са определени по оценка на изследователя. Общата преживяемост (OS) също е оценена. На седмица 12 е проведено оценяване на тумора. Всички пациенти са

проследявани поне 1 година. Ипилимумаб 3 mg/kg е прилаган при четири пациенти и ипилимумаб 10 mg/kg е прилаган при осем пациенти. Повечето пациенти са мъже (58%) и са бели (92%). Медианата на възрастта е била 15 години. Стабилно заболяване е постигнато за 260 дни при един пациент на ипилимумаб 3 mg/kg и приблизително 14 месеца при един пациент на ипилимумаб 10 mg/kg. Двама пациенти, лекувани с ипилимумаб 10 mg/kg, са имали частичен отговор, като единият е бил продължителен отговор от повече от 1 година. Допълнителни резултати за ефикасност са показани в Таблица 19.

Таблица 19: Резултати за ефикасност в CA184178

	Ипилимумаб 3 mg/kg n = 4	Ипилимумаб 10 mg/kg n = 8
OS 1 година (%) (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)
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
Медиана на OS (месеци) (95% CI)	18,2 (8,9, 18,2)	Не е достигнат (5,2, NE)

^a NE = не може да бъде определен

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб

Проучване CA209070 е отворено проучване фаза 1/2 с едно рамо за потвърждаване на дозата и разширяване на обхвата на дозата на ниволумаб като самостоятелно средство и в комбинация с ипилимумаб при педиатрични и млади възрастни пациенти с рецидивиращи или рефрактерни солидни или хематологични тумори, включително невробластом, остеосарком, рабдомиосарком, сарком на Ewing, авансирал меланом, cHL и неходжкинов лимфом (NHL). От 126 лекувани пациенти 97 са педиатрични пациенти на възраст от 12 месеца до < 18 години. От 97 педиатрични пациенти 64 са лекувани с монотерапия с ниволумаб (3 mg/kg, приложени интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици) и 33 са лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (ниволумаб 1 mg/kg или 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, приложен интравенозно в продължение на 90 минути на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последван от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици). Пациентите са получавали ниволумаб като монотерапия с медиана 2 дози (диапазон: 1, 89) или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб с медиана 2 дози (диапазон: 1, 24). Основните първични измерители са безопасност, поносимост и антитуморна активност, оценени чрез описателни ORR и OS.

От 64 педиатрични пациенти, лекувани с монотерапия с ниволумаб, 60 са пациенти, подлежащи на оценка за отговор (меланом n = 1, солидни тумори n = 47 и хематологични тумори n = 12). При 48 педиатрични пациенти с меланом или солидни тумори, подлежащи на оценка за отговор, не са наблюдавани обективни отговори. При 12 педиатрични пациенти с хематологични тумори, подлежащи на оценка за отговор, ORR е 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), включително 1 пълен отговор при cHL и 2 частични отговора, един при cHL и още един при NHL. В описателните анализи при 64 педиатрични пациенти, лекувани с монотерапия с ниволумаб, медианата на OS е 6,67 месеца (95% CI: 5,98; NA); при пациентите с меланом или солидни тумори е 6,14 месеца (95% CI: 5,39; 24,67), а при пациентите с хематологични тумори не е достигната.

При 30-те педиатрични пациенти, подлежащи на оценка за отговор, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб (само солидни тумори, различни от меланом), не са наблюдавани обективни отговори. В описателните анализи при 33-мата педиатрични пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб, медианата на OS е 8,25 месеца (95% CI: 5,45; 16,95).

Проучване CA209908 е отворено, последователно рамо фаза 1b/2 клинично проучване на ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб в комбинация с ниволумаб при педиатрични и млади пациенти с високостепенни първични злокачествени заболявания на ЦНС, включително

дифузен вътрешен понтинен глиом (DIPG), високостепенна глиома, медулобластома, епендимома и други повтарящи се подтипове високостепенен злокачествен тумор на ЦНС (напр. пинеобластом, атипичен тератоиден/рабдоиден тумор и ембрионални тумори на ЦНС). От 151 педиатрични пациенти (по-големи от ≥ 6 месеца до < 18 години), включени в проучването, 77 са лекувани с ниволумаб като монотерапия (3 mg/kg на всеки 2 седмици) и 74 са лекувани с ипилимумаб 1 mg/kg в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg, всеки 3 седмици за 4 дози, последван от ниволумаб като монотерапия 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Първичните крайни точки за ефикасност са OS в DIPG кохортата и PFS, оценени от изследователя на база на RANO критерий, за всички други видове тумори. Медианата на OS в DIPG кохорта е 10,97 месеца (80% CI: 9,92; 12,16) при пациенти лекувани с ниволумаб като монотерапия и 10,50 месеца (80% CI: 9,10; 12,32) при пациенти, при пациенти лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб. За всички други проучвания свързани с тумори на ЦНС при педиатрични пациенти, медианата на PFS варира от 1,23 до 2,35 месеца при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия и от 1,45 до 3,09 месеца при пациенти, лекувани с ипилимумаб в комбинация с ниволумаб. В проучването не са наблюдавани обективни отговори с изключение на един пациент с епендимома, лекуван с ниволумаб като монотерапия, който има частичен отговор. Резултатите за OS, PFS и ORR, наблюдавани в проучване CA209908, не предполагат клинично значима полза в сравнение с това, което може да се очаква при тези популации пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ипилимумаб е проучена при 785 пациенти с авансирал меланом, които са получили индукционни дози от 0,3 до 10 mg/kg прилагани на всеки 3 седмици – 4 дози. Установено е, че C_{max} , C_{min} и AUC на ипилимумаб са дозопропорционални в проучвания дозов диапазон. При многократно прилагане на ипилимумаб, прилаган на всеки 3 седмици, CL не се променя по време и е наблюдавано минимално системно кумулиране, видно от индекса на кумулиране – 1,5 пъти или по-малко. Ипилимумаб достига стационарно състояние при третата доза. На базата на популационен фармакокинетичен анализ са получени следните средни (коефициент на вариабилност в проценти) параметри на ипилимумаб: терминален полуживот 15,4 дни (34,4%), системен CL 16,8 ml/час (38,1%) и обем на разпределение в стационарно състояние 7,47 l (-10,1%). Средната C_{min} на ипилимумаб (коефициент на вариабилност в проценти), достигната в стационарно състояние при индукционен режим 3 mg/kg, е била 19,4 $\mu\text{g/ml}$ (74,6%).

CL на ипилимумаб се повишава с повишаване на телесното тегло и при повишена LDH на изходно ниво; въпреки това не се налага корекция на дозата заради повишено ниво на LDH или повишено телесно тегло след приложение на база mg/kg. CL не се повлиява от възрастта (между 23-88 години), пола, едновременно приложение на будезонид или дакарбазин, функционалното състояние, HLA-A2*0201 статуса, леко чернодробно увреждане, бъбречно увреждане, имуногенност и предшестваща противоракова терапия. Ефектът на расата не е изследван поради недостатъчни данни относно етнически групи, които не са от бялата раса. Не са провеждани контролирани изпитвания за оценка на фармакокинетиката на ипилимумаб при педиатрична популация или при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

На базата на анализ на експозиция-отговор при 497 пациенти с авансирал меланом, OS не се повлиява от предшестващо системно противораково лечение, но се повишава при по-висока C_{min} плазмена концентрация на ипилимумаб.

YERVOY в комбинация с ниволумаб: Когато ипилимумаб 1 mg/kg се прилага в комбинация с ниволумаб 3 mg/kg, CL на ипилимумаб намалява с 1,5%, а CL на ниволумаб се повишава с 1%, което не се счита за клинично значимо. Когато ипилимумаб 3 mg/kg се прилага в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg, CL на ипилимумаб се повишава с 9%, а CL на ниволумаб се повишава с 29%, което не се счита за клинично значимо.

Когато се прилага в комбинация с ниволумаб, CL на ипилимумаб се повишава с 5,7% при наличие на антитела срещу ипилимумаб, а CL на ниволумаб се повишава с 20% при наличие на антитела срещу ниволумаб. Промените не се считат за клинично значими.

YERVOY в комбинация с ниволумаб и химиотерапия: Когато ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици се прилага в комбинация с ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици и два цикъла химиотерапия, CL на ипилимумаб се повишава с 22%, а CL на ниволумаб се повишава преблизително с 10%, което не се счита за клинично значимо.

Бъбречно увреждане

В популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при пациенти с метастатичен меланом, предварително съществуващо леко и умерено бъбречно увреждане не повлиява CL на ипилимумаб. Клиничните и фармакокинетични данни при предварително съществуващо тежко бъбречно увреждане са ограничени; евентуалната необходимост от адаптиране на дозата не може да се определи.

Чернодробно увреждане

В популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при пациенти с метастатичен меланом, предварително съществуващо леко чернодробно увреждане не повлиява CL на ипилимумаб. Клиничните и фармакокинетични данни при предварително съществуващо умерено чернодробно увреждане са ограничени; евентуалната необходимост от адаптиране на дозата не може да бъде определена. Не са били идентифицирани в клинични проучвания пациенти с предварително съществуващо тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

При монотерапия с ипилимумаб на база популационен фармакокинетичен анализ, използващ наличните сборни данни от 565 пациенти от 4 проучвания фаза 2 при възрастни (N = 521) и 2 педиатрични проучвания (N = 44), CL на ипилимумаб се увеличава с увеличаване на теглото на изходно ниво. Възрастта (2-87 години) няма клинично значим ефект върху CL на ипилимумаб. Изчисленият средногеометричен CL е 8,72 ml/h при юноши на възраст ≥ 12 до < 18 години. Експозициите при юноши са сравними с тези при възрастни, получаващи същите mg/kg дози. На база симулация при възрастни и педиатрични пациенти се получава сравнима експозиция при възрастни и педиатрични пациенти в препоръчаната доза 3 mg/kg на всеки 3 седмици.

При ипилимумаб в комбинация с ниволумаб се очаква експозицията на ипилимумаб и ниволумаб при педиатрични пациенти на и над 12 години да бъде сравнима с тази при възрастни пациенти при препоръчаната доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно интравенозно приложение при маймуни, ипилимумаб обикновено се понася добре. Имуномедирирани нежелани реакции са наблюдавани рядко (~ 3%) и включват колит (довел до един смъртен случай), дерматит и остри реакции, свързани с инфузията (вероятно поради рязко освобождаване на цитокини поради бързото инжектиране). Намаляване на теглото на щитовидната жлеза и тестисите е наблюдавано при едно проучване, без придружаващи хистологични находки; не е известна клиничната значимост на тази находка.

Ефектите на ипилимумаб върху пренатално и постнатално развитие са изследвани в проучване при дългоопашати макаци. Бременните маймуни са получавали ипилимумаб всеки 3 седмици от началото на органогенеза в първия триместър до раждането, при нива на експозиция (AUC), подобни или по-високи от тези, свързани с клиничната доза от 3 mg/kg ипилимумаб. По време на първите два триместъра от бременността не са открити нежелани ефекти върху

репродукцията, свързани с лечението. В началото на третия триместър и при двете групи на ипилимумаб се наблюдават повече случаи на аборти, мъртво раждане, преждевременно раждане (със съответно ниско тегло при раждане), както и смъртност на новородените в сравнение с контролните животни; тези данни за дозозависими. Освен това са установени свързани с развитието външни или висцерални аномалии в урогениталната система на 2 новородени, изложени на ипилимумаб *in utero*. При едно новородено от женски пол е наблюдавана едностранна ренална агенезия на левия бъбрек и уретер и при едно новородено от мъжки пол - неперфорирана уретра, със свързана уринарна обструкция и подкожен скротален едем. Връзката между тези малформации и лечението е неясна.

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и карциногенния потенциал на ипилимумаб. Не са провеждани проучвания за фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трис хидрохлорид (2-амино-2-хидроксиметил-1,3-пропандиол хидрохлорид)
Натриев хлорид
Манитол (E421)
Пентетова киселина (диетилентриаминпентаоцетна киселина)
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След отваряне

От микробиологична гледна точка, след като вече е отворен, лекарственият продукт трябва да се инфузира или да се разрежда и използва незабавно като инфузия. Доказана е химична и физична стабилност на неразредения или разреден концентрат (между 1 и 4 mg/ml) в периода на използване за 24 часа при 25°C и от 2°C до 8°C. Ако не се използва незабавно, инфузионният разтвор (неразреден или разреден) може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или при стайна температура (20°C до 25°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка от 1 флакон.

40 ml концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Изчисляване на дозата:

Ипилимумаб като монотерапия или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб:

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На базата на тази предписана доза трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана. Възможно е да бъде необходим повече от един флакон YERVOY концентрат за приготвяне на общата доза за пациента.

- Един 10 ml флакон YERVOY концентрат доставя 50 mg ипилимумаб; един 40 ml флакон доставя 200 mg ипилимумаб.
- Общата доза ипилимумаб в mg = теглото на пациента в kg x предписаната доза в mg/kg
- Обемът на YERVOY концентрат за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 5 (концентрацията на YERVOY концентрат е 5 mg/ml)

Приготвяне на инфузията:

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

YERVOY може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка;
или
- след разреждане до 5 пъти повече от оригиналния обем на концентрата (до 4 части разтворител на 1 част концентрат). Крайната концентрация трябва да бъде в диапазон от 1 до 4 mg/ml. За разреждане на YERVOY концентрат можете да използвате:
 - натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
 - глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

СТЪПКА 1

- Оставете необходимия брой флакони YERVOY на стайна температура за около 5 минути.
- Огледайте YERVOY концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. YERVOY концентрат е бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност, която може да съдържа малко (на брой) частици. Не го използвайте при наличие на необичайно количество частици и признаци за промяна в цвета.
- Изгледете необходимия обем YERVOY концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или интравенозен сак (PVC или не-PVC).
- При необходимост разрежете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За улеснение при приготвяне, концентратът може също да бъде директно прехвърлен в предварително напълнен сак, съдържащ подходящия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен

разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка.

Приложение:

YERVOY инфузията не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция. Прилагайте YERVOY инфузия интравенозно за период от 30 минути.

YERVOY инфузията не трябва да се инфузира по едно и също време в една и съща интравенозна линия с други средства. Използвайте отделна инфузионна линия за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, непирирогенен филтър с ниско протеино свързване (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm).

YERVOY инфузията е съвместима с:

- PVC инфузионни системи
- Полиетерсулфонови (0,2 µm до 1,2 µm) и найлонови (0,2 µm) филтри

Промийте линията с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор в края на инфузията.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/698/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2011 г.

Дата на последно подновяване: 21 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОРГАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите на биологично активното вещество

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
САЩ

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

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват YERVOY са снабдени/имат достъп до следните материали, които да предоставят на своите пациенти:

- Информационно ръководство за пациента, включително Сигнална карта

Ключови елементи на информационното ръководство и сигналната карта за пациента:

- Кратко въведение към ипилимумаб и цел на това ръководство за свеждане на риска до минимум.
- Информация, че ипилимумаб може да предизвика тежки нежелани реакции в много части на тялото, които могат да доведат до смърт и трябва да бъдат съобщени незабавно
- Изискване да се информира лекаря за всички заболявания преди лечението.
- Описание на основните симптоми на исНЛР и важноста да се информира лекуващия лекар, ако симптомите се появят, персистират или се влошат.
 - Стомашно-чревни: диария, кървави изпражнения, болка в корема, гадене или повръщане
 - Черен дроб: пожълтяване на кожата или бялото на очите
 - Кожа: обрив, мехури и/или лющене, рани в устата
 - Очи: замъглено виждане, промени в зрението, болка в окото,
 - Общи: повишена температура, главоболие, чувство за умора, замаяване или примаяване, потъмняване на урината, кървене, слабост, изтръпване на краката, ръцете или лицето, промени в поведението като намалено сексуално желание, раздразнителност или разсеяност
- Важноста да не се опитва самолечение, на които и да е от симптомите без консултация с медицинския специалист.
- Определено поле, включващо линка към листовката на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата
- Значението на непрекъснатото носене на преносима, с размер на портфейл, сигнална карта за пациента, за да бъде показвана на всички медицински специалисти, различни от лекуващия лекар (напр. медицински специалисти от спешна помощ). Тази карта напомня на пациента за основните симптоми, които трябва да се съобщават незабавно на лекаря/медицинската сестра. Също така съдържа напомняне да се въведат данните за контакт с лекуващия лекар и да се предупреждават останалите лекари, че пациентът се лекува с ипилимумаб

Притежателят на разрешението за употреба ще съгласува формата и съдържанието на горния материала с националните компетентни органи преди пускането на продукта в държавата членка.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително изясняване приноса на ипилимумаб към ефикасността и токсичността на комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/висок риск, без предходна терапия и с подходящ спектър на нива на експресия на PD-L1. Това проучване следва да се проведе в съответствие със съгласуван протокол.</p>	<p>31 октомври 2024 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YERVOY 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Ипилимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml концентрат съдържа 5 mg ипилимумаб.
Един флакон съдържа 50 mg ипилимумаб.
Един флакон съдържа 200 mg ипилимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Трис хидрохлорид, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
<NN>

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YERVOY 5 mg/ml стерилен концентрат
Ипилимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml концентрат съдържа 5 mg ипилимумаб.
Един флакон съдържа 50 mg ипилимумаб.
Един флакон съдържа 200 mg ипилимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Трис хидрохлорид, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стерилен концентрат

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР< , КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

YERVOY 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор ипилимумаб (ipilimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява YERVOY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате YERVOY
3. Как да използвате YERVOY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате YERVOY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява YERVOY и за какво се използва

YERVOY съдържа активното вещество ипилимумаб – протеин, който помага на Вашата имунна система да атакува и убива ракови клетки чрез имунните клетки.

Ипилимумаб се използва самостоятелно за лечение на меланом в напреднал стадий (вид рак на кожата) при възрастни и юноши на и над 12 години.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб се използва за лечение на

- меланом в напреднал стадий (вид рак на кожата) при възрастни и юноши на и над 12 години
- бъбречноклетъчен карцином в напреднал стадий (напреднал рак на бъбрека) при възрастни
- злокачествен мезотелиом на плеврата (вид рак, който засяга обвивката на белия дроб) при възрастни.
- напреднал коректален рак (рак на дебелото черво или ректума) при възрастни.
- напреднал езофагеален рак (рак на хранопровода) при възрастни.

Ипилимумаб в комбинация с ниволумаб се използва за лечение на Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) в напреднал стадий (вид рак на белия) при възрастни.

YERVOY може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете и листовката на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате YERVOY

Не трябва да Ви се прилага YERVOY

- ако сте **алергични** към ипилимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 "Съдържание на опаковката и допълнителна информация"). **Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате YERVOY, тъй като може да причини:

- **Проблеми със сърцето** като промяна в ритъма или честотата на сърдечната дейност или неправилен сърдечен ритъм.
- **Възпаление на червата (колит)**, което може да се влоши до кървене или перфорация на червата. Признаците и симптомите на колит могат да включват диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), по-често от обичайното изхождане, кръв в изпражненията или тъмни на цвят изпражнения, болка или чувствителност в областта на корема
- **Проблеми с белите дробове**, като затруднено дишане или кашлица. Те могат да бъдат признаци на възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест).
- **Възпаление на черния дроб (хепатит)**, което може да доведе до чернодробна недостатъчност. Признаците и симптомите на хепатит могат да включват пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), болки в дясната страна корема, умора.
- **Възпаление на кожата**, което може да доведе до тежка кожна реакция (известна като токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)). Признаците и симптомите на тежката кожна реакция могат да включват например кожен обрив със или без сърбеж, лющене на кожата, суха кожа, треска, умора, подуване на лицето или лимфните възли, повишаване на еозинофилите (вид бели кръвни клетки) и ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове. Моля, имайте предвид, че реакцията наречена DRESS може да се развие седмици или месеци след последната приложена доза.
- **Възпаление на нервите**, което може да доведе до парализа. Симптомите на проблеми с нервите могат да включват мускулна слабост, изтръпване или мравучкане по ръцете или краката, загуба на съзнание или трудности при събуждане.
- **Възпаление или проблеми с бъбреците**. Признаците и симптомите могат да включват отклонения в бъбречните функционални показатели или намален обем на урината.
- **Възпаление на жлезите с вътрешна секреция** (особено хипофизната, надбъбречната и щитовидната), което може да повлияе на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите на неправилното функциониране на жлезите могат да включват главоболие, замъглено или двойно виждане, умора, понижено полово влечение, поведенчески промени.
- **Диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза** (повишена киселинност на кръвта, вследствие на диабета).
- **Възпаление на мускулите** като миокардит (възпаление на сърдечния мускул), миозит (възпаление на мускулите) и рабдомиолиза (скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм). Признаците и симптомите включват болка в мускулите, скованост, слабост, болка в гърдите или тежка умора.
- **Възпаление на очите**. Признаците и симптомите могат да включват зачервяване на очите, болки в очите, зрителни смущения, замъглено виждане или временна загуба на зрението.
- **Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза**. Рядко заболяване, при което нашата собствена имунна система произвежда твърде много, иначе нормални, борещи се с инфекциите клетки, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен

черен дроб и или далак, обрив по кожата, уголемени лимфни възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, бъбречни аномалии и сърдечни проблеми.

- **Отхвърляне на трансплантиран орган.**

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци или симптоми, или ако те се влошат. **Не се опитвайте да лекувате симптомите си с други лекарства.** Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да облекчи симптомите, да отложи приложението на следващата доза YERVOY, или изобщо да спре лечението Ви с YERVOY.

Моля имайте предвид, че появата на тези признаци и симптоми може **понякога да се забави** и те да се развият седмици или месеци след приема на последната доза. Преди лечението, Вашият лекар ще изследва общото Ви здравословно състояние. По време на лечението ще Ви бъдат правени **изследвания на кръвта**.

Преди да Ви бъде приложен YERVOY, проверете при Вашия лекар или медицинска сестра:

- дали страдате от **автоимунно заболяване** (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки);
- дали страдате или сте страдали в миналото от **хронична вирусна инфекция на черния дроб**, включително хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV);
- дали имате инфекция с **човешки имунодефицитен вирус (HIV)** или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН).
- дали преди сте имали тежка кожна реакция при терапия на раково заболяване.
- **някога сте имали възпаление на белите дробове**

Деца и юноши

YERVOY не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст, с изключение на юноши на и над 12 години с меланом.

Други лекарства и YERVOY

Преди да Ви бъде приложен YERVOY, информирайте Вашия лекар

- ако приемате лекарства, които потискат имунната система, например кортикостероиди. Тези лекарства могат да повлияят върху ефекта на YERVOY. Но след като вече сте на лечение с YERVOY, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да получите при употребата на YERVOY.
- ако приемате лекарства, които пречат на кръвосъсирването (антикоагуланти). Тези лекарства могат да засилят вероятността от кръвоизлив в стомаха или червата, което е нежелана реакция от употребата на YERVOY.
- ако наскоро Ви е предписван Zelboraf (вемурафениб, друго лекарство за лечение на рак на кожата). При приложение на YERVOY преди вемурафениб е възможно да има повишен риск от кожни нежелани реакции.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Не приемайте други лекарства по време на лечението без първо да се посъветвате с Вашия лекар. Въз основа на предварителни данни, не се препоръчва приложението на YERVOY (ипилимумаб) в комбинация с вемурафениб поради повишена чернодробна токсичност.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна, планирате бременност или кърмите.

Не трябва да използвате YERVOY, ако сте бременна, освен по специална препоръка от Вашия лекар. Ефектите на YERVOY при бременни не са известни, но е възможно активното вещество ипилимумаб да увреди плода.

- Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате **ефективна контрацепция** по време на лечение с YERVOY
- Ако забременеете по време на лечението с YERVOY, **информирайте Вашия лекар**.

Не е известно дали ипилимумаб преминава в кърмата. Все пак, не се очаква значима излагане на кърмачето на действието на ипилимумаб, нито се очакват ефекти върху кърмачето. Попитайте Вашия лекар дали можете да кърмите по време на лечението с YERVOY или след него.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не карайте колело и не използвайте машини след като Ви е приложен YERVOY, освен ако сте сигурни, че се чувствате добре. Умора и слабост са много чести нежелани реакции на YERVOY. Те могат да повлияят на Вашата способност да шофирате, да карате колело и работите с машини.

YERVOY съдържа натрий

Информирайте Вашия лекар, ако сте на диета с ограничен прием на натрий (сол) преди приложението на YERVOY.

Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 10 ml. Това количество е еквивалентно на 1,15% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 92 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 40 ml. Това количество е еквивалентно на 4,60% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен..

3. Как да използвате YERVOY

Как се прилага YERVOY

YERVOY ще Ви се прилага в болница или клиника под наблюдението на лекар специалист.

Когато YERVOY се дава самостоятелно за лечение на рак на кожата, YERVOY се прилага като инфузия (вливане) във вената (интравенозна) за период от 30 минути.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на рак на кожата, ще Ви се прилага инфузия в продължение на 30 минути, на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това ниволумаб ще Ви се прилага като инфузия в продължение на период от 30 или 60 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на рак на бъбрека, ще Ви се прилага инфузия в продължение на 30 минути, на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това ниволумаб ще Ви се прилага като инфузия в продължение на период от 30 или 60 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на напреднал рак на дебелото черво или ректума при възрастни, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това ниволумаб ще се прилага под формата на инфузия за период от 30 минути, на всеки 2 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на злокачествен мезотелиом на плеврата или напреднал рак на хранопровода, ще Ви се прилага като инфузия в продължение на период от 30 минути на всеки 6 седмици.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб и химиотерапия за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 6 седмици. След завършване на 2 цикъла на химиотерапия, ипилимумаб ще се прилага в комбинация с ниволумаб като инфузия за период от 30 минути на всеки 6 седмици.

Какво количество YERVOY се прилага

Когато YERVOY се дава самостоятелно за лечение на рак на кожата, препоръчаната доза е 3 mg ипилимумаб на килограм телесно тегло.

Количеството YERVOY, което ще Ви бъде приложено, ще бъде изчислено на базата на Вашето телесно тегло. В зависимост от Вашата доза, част от съдържанието на флакона с YERVOY може да бъде разрежено с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор преди употреба. За получаване на необходимата доза може да е необходим повече от един флакон.

YERVOY ще Ви бъде прилаган един път на 3 седмици – общо 4 дози. Възможно е да забележите появата на нови лезии или разрастване на съществуващи лезии по кожата, което може да се очаква по време на лечението с YERVOY. Вашият лекар ще продължи да Ви прилага YERVOY – общо 4 дози, в зависимост от Вашата поносимост към лечението.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на рак на кожата при възрастни и юноши на и над 12 години, препоръчителната доза YERVOY е 3 mg ипилимумаб на килограм от Вашето телесно тегло, на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза ниволумаб (фаза на самостоятелно прилагане) е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици при възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg или 3 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло на всеки 2 седмици, или 6 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 4 седмици за юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на авансирал рак на бъбрека, препоръчителната доза YERVOY е 1 mg ипилимумаб на килограм от Вашето телесно тегло, на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза ниволумаб е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на напреднал рак на дебелото черво или ректума, препоръчителната доза YERVOY е 1 mg ипилимумаб на килограм телесно тегло всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза ниволумаб е 240 mg прилаган на всеки 2 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на злокачествен мезотелиом на плеврата или напреднал рак на хранопровода, препоръчителната доза YERVOY е 1 mg ипилимумаб на килограм телесно тегло на всеки 6 седмици.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб и химиотерапия за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза YERVOY е 1 mg ипилимумаб на килограм телесно тегло. Ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 6 седмици.

Ако сте пропуснали доза YERVOY

Изключително важно е да спазвате всичките определени часове за получаване на YERVOY. Ако сте пропуснали определен час, попитайте Вашия лекар, кога ще планира за следващата Ви доза.

Ако сте спрели употребата на YERVOY

Ако спрете лечението, може да спрете ефекта на лекарството. Не спирайте лечението с YERVOY преди да го обсъдите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар.

Когато YERVOY се прилага в комбинация с ниволумаб или в комбинация с ниволумаб и химиотерапия, първо ще Ви се прилага ниволумаб, последван от YERVOY и след това химиотерапия.

Моля прочетете внимателно листовката на другите противоракови лекарства, за да разберете употребата на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

Следете за появата на важни симптоми на възпаление

YERVOY действа на Вашата имунна система и може да причини **възпаление** в някои части на Вашия организъм.

Възпалението може да Ви причини сериозно увреждане и някои възпалителни заболявания могат да бъдат животозастрашаващи.

Съобщава се за следните нежелани реакции при пациенти, получаващи самостоятелно 3 mg/kg ипилимумаб:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- загуба на апетит
- диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане или гадене, запек, стомашна болка
- кожен обрив, сърбеж
- болка в мускулите, костите, лигаменти, сухожилия и нерви

- умора или слабост, реакции на мястото на приложение, повишена температура, оток (подуване), болка

→ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозна бактериална инфекция на кръвта (сепсис), инфекция на пикочните пътища, инфекция на дихателните пътища
- туморна болка
- намален брой червени кръвни клетки (които пренасят кислород), бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)

- понижена функция на щитовидната жлеза, което може да причини умора или повишаване на телесното тегло, понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- дехидратация
- обърканост, депресия
- прекомерно събиране на течност в мозъка, увреждане на нервите (причинява болка, слабост и крампи), замайване, главоболие,
- замъглено виждане, болка в окото
- неравномерен или абнормен сърдечен ритъм
- понижено кръвно налягане, временно зачервяване на лицето и шията, чувство за горещина с изпотяване и ускорен пулс
- недостиг на въздух (диспнея), кашлица, сенна хрема
- кървене от стомаха или червата, възпаление на червата (колит), стомашни киселини, афти и херпеси (стоматит)
- нарушена функция на черния дроб
- възпаление на обвивката на вътрешната повърхност на определен орган
- възпаление и зачервяване на кожата, промяна в цвета на кожата на петна (вителиго), уртикария (надигнат обрив със сърбеж), изтъняване или опадане на косата, прекомерно нощно изпотяване, суха кожа
- болки в мускулите и ставите (артралгия), мускулни спазми, възпаление на ставите (артрит)
- бъбречна недостатъчност
- тръпки, липса на енергия
- грипоподобно заболяване
- намаляване на телесно тегло

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- сериозни бактериални инфекции на кръвта (септичен шок), възпаление на обвивката на главния или гръбначния мозък, възпаление на стомаха и червата, възпаление на чревната стена (причинява повишение на температурата, повръщане и болки в стомаха), инфекция на белите дробове (пневмония)
- група симптоми, които се дължат на раково заболяване, като повишени нива на калций и холестерол в кръвта, както и понижени нива на кръвната захар (паранеопластичен синдром)
- повишаване на еозинофилите (вид бели кръвни клетки)
- алергична реакция
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), свръхактивна функция на щитовидната жлеза, която може да предизвика ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло, понижаване на функцията на жлезите, произвеждащи полови хормони
- понижена функция на надбъбречните жлези поради намалена активност на хипоталамуса (част от главния мозък)
- група метаболитни усложнения, които настъпват след лечение на рак и които се характеризират с повишени нива на калий и фосфати в кръвта, както и понижени нива на калций в кръвта (синдром на туморен лизис)
- промени в психичното състояние, понижено либидо
- тежко и възможно фатално възпаление на нервите, което причинява болка, слабост или парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре), припадъци, възпаление на мозъчните нерви, затруднена координация на движенията (атаксия), треперене, кратки неволни мускулни контракции, затруднения в говора
- възпаление на окото (конюнктивит), кръвоизлив в окото, възпаление на оцветената част на окото, намалено зрение, усещане за чуждо тяло в очите, подуване и сълзене на очите, подуване на окото, възпаление на клепачите

- възпаление на кръвоносните съдове, заболяване на кръвоносните съдове, намалено кръвоснабдяване на крайниците, спадане на кръвното налягане при изправяне
- изключително затруднено дишане, събиране на течност в белите дробове, възпаление на белите дробове
- чревна перфорация, възпаление на тънките черва, възпаление на дебелото черво или на панкреаса (панкреатит), пептична язва, възпаление на хранопровода, запушване на червата, възпаление на ануса и стената на правото черво (проявява се с кръв в изпражненията и чести позиви за изхождане)
- чернодробна недостатъчност, възпаление на черния дроб, уголемен черен дроб, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница)
- тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза)
- възпаление на мускулите, което причинява болки или схващане в областта на хълбока и рамото
- възпаление на бъбреците или на централната нервна система
- възпаление на различни органи
- възпаление на скелетните мускули
- мускулна слабост
- бъбречно заболяване
- липса на менструация
- нарушение на функциите на няколко органа едновременно, реакции свързани с инфузията на лекарството
- промяна в цвета на косата
- възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпалително заболяване на кръвоносните съдове (най-често на артериите на главата)
- подуване на щитовидната жлеза (тироидит)
- кожни заболявания, характеризиращи се със сухи червени петна по кожата, покрити с люспи (псориазис)
- възпаление и зачервяване на кожата (еритема мултиформе)
- вид тежка кожна реакция, която се характеризира с обрив и някои от следните особености: треска, подуване на лицето или лимфните възли, повишаване на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове (реакция, наречена DRESS).
- възпалително разстройство (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и мембраните на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Vogt-Koyanagi-Harada), отпускане на мембраната в задната част на окото (серозно отлепване на ретината)
- симптомите на диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза включват чувство на глад или жажда повече от обикновено, необходимост от по-често уриниране, загуба на тегло, чувство на умора, гадене, болка в корема, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост, сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта.
- мускулна слабост и умора без атрофия (миастения гравис)

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежка, потенциално животозастрашаваща алергична реакция

→ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Освен това се съобщава за следните нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции при пациенти, които са получавали дози, различни от 3 mg/kg YERVOY при клинични проучвания:

- триада от симптоми (менингизъм): схващане на врата, непоносимост към ярка светлина и главоболие, грипopodobен дискомфорт
- възпаление на сърдечния мускул, слабост на сърдечния мускул, събиране на течност около сърцето
- възпаление на черния дроб или панкреаса, възли от клетки на възпалението в различни органи на тялото Ви
- инфекция в корема
- болезнени кожни лезии на ръцете, краката и лицето (еритема нодозум)
- свръхактивност на хипофизата
- намалена функция на парашитовидната жлеза
- възпаление на окото, възпаление на очните мускули
- намален слух
- слабо оросяване на крайниците, което причинява изтръпване или бледност на пръстите на краката и ръцете
- увреждане на тъканите на ръцете и краката, което води до зачервяване, подуване и поява на мехури по кожата

→ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отхвърляне на трансплантиран орган
- вид заболяване с образуване на мехури по кожата (наречено пемфигоид)
- състояние, при което имунната система произвежда твърде много борещи се с инфекциите клетки, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да предизвикат различни симптоми (наречено хемофагоцитна лимфохистиоцитоза). Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, обрив по кожата, уголемени лимфни възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, бъбречни нарушения и сърдечни проблеми.
- болка, изтръпване, скованост или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит).

→ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите си с други лекарства.

Промени в лабораторните показатели

YERVOY може да причини промени в резултатите от лабораторните изследвания, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- промени в броя на червените кръвни клетки (които пренасят кислород), белите кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцитите (клетки, които помагат за кръвосъсирването)
- променени нива на хормоните и чернодробните ензими в кръвта

- отклонения в чернодробните функционални показатели
- променени нива на калций, натрий, фосфати или калий в кръвта
- наличие на кръв или белтък в урината
- неестествено висока алкалност на кръвта и други телесни тъкани
- неспособност на бъбреците да отстраняват по нормален път киселините от кръвта
- наличие в кръвта на антитела срещу някои от собствените Ви клетки

Следните нежелани реакции са съобщени **при приложение на ипилимумаб в комбинация с други противоракови лекарства** (честотата и тежестта на нежеланите реакции могат да варират в зависимост от приложената комбинация от противоракови лекарства):

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища
- намалена функция на щитовидната жлеза (което може да причини уморемост или наддаване на тегло)
- намален брой на червените кръвни клетки (които пренасят кислород), белите кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцитите (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- загуба на апетит, високи (хипергликемия) или ниски (хипогликемия) нива на кръвната захар
- главоболие, замаяване
- недостиг на въздух (диспнея), кашлица
- диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане или гадене, стомашна болка, запек
- кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж
- болка в мускулите и костите (мускулно-скелетна болка), болки в ставите (артралгия)
- усещане за умора или слабост, повишена температура, оток (подуване)

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- белодробна инфекция (пневмония), бронхит, възпаление на окото (конюнктивит)
- повишаване на броя на еозинофилите (вид бели кръвни клетки)
- алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- свръхактивна щитовидна жлеза (което може да причини учестен пулс, изпотяване и загуба на телесното тегло), намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет
- дехидратация, намалени нива на албумин и фосфати в кръвта, понижаване на телесното тегло
- възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката)
- замъглено виждане, сухота в очите
- учестен пулс, промени в ритъма или честотата на сърдечната дейност, неправилен или абнормен пулс
- високо кръвно налягане (хипертония)
- възпаление на белите дробове (пневмонит, което се характеризира с кашлица и затруднено дишане), натрупване на течност около белите дробове
- възпаление на червата (колит), язви в устата и херпес (стоматит), възпаление на панкреаса (панкреатит), сухота в устата, възпаление на стомаха (гастрит)
- възпаление на черния дроб
- промени в цвета на кожата, на петна (вителиго), зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата, уртикария (сърбящ, неравен обрив), суха кожа
- възпаление на ставите (артрит), мускулни спазми, слабост на мускулите

- бъбречна недостатъчност (включително внезапно отказване на бъбреците)
- болка, болка в областта на гръдния кош, втрисане

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите си с други лекарства.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на неутрофилите с повишена температура
- повишена киселинност на кръвта, вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза)
- повишена киселинност в кръвта
- възпаление на мозъка; увреждане на нервите, което води до изтръпване и слабост (полиневропатия); влачене на ходилото (перонеална невропатия); възпаление на нервите, причинено от реакцията на организма към собствените си клетки, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия); слабост на мускулите и уморяемост без атрофия (миастения гравис)
- възпаление на окото, което причинява зачервяване или болка
- нарушен сърдечен ритъм, възпаление на сърдечния мускул, забавен сърдечен ритъм
- възпаление на дванадесетопръстника
- кожно заболяване със удебелени плаки от зачервена кожа, често със сребристи люспи (псориазис), тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобни на обрива при морбили, които първо се появяват по крайниците и понякога по лицето и останалите части на тялото (еритема мултиформе), тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (синдром на Стивънс-Джонсън)
- болка в мускулите, болезненост или слабост в мускулите, които не са причинени от физически усилия (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), възпаление на мускулите, причиняващо болка и скованост (ревматична полимиалгия)
- възпаление на бъбреците

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите си с други лекарства.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- временно и обратимо неинфекциозно възпаление на обвивките на главния мозък и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- хронични заболявания, свързани с натрупване на възпалителни клетки в различни органи и тъкани, най-често белите дробове (саркоидоза)
- намалена функция на парашитовидната жлеза
- временно възпаление на нервите, което предизвиква болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Guillain-Barré), възпаление на нервите
- болка, скованост, изтръпване или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит/напречен миелит)
- перфорация на червата,
- тежко белене на кожата (токсична епидермална некролиза), промени в която и да е област на кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (лихен склерозус (лихенова склероза) или други видове лихен)
- хронично заболяване на ставите (спондилоартропатия), заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които продуцират течности, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), скованост на мускулите и ставите, мускулен разпад (рабдомиолиза)

- възпалително разстройство (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и мембраните на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Vogt-Koyanagi-Harada), отпускане на мембраната в задната част на окото (сериозно отлепване на ретината)
- възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

➔ **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите някои от тези нежелани реакции.

Не се опитвайте да лекувате симптомите си с други лекарства.

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отхвърляне на трансплантиран орган
- група метаболитни усложнения, които настъпват след лечение на рак и които се характеризират с повишени нива на калий и фосфати в кръвта, както и понижени нива на калций в кръвта (синдром на туморен лизис)
- възпаление на обвивката на сърцето и натрупване на течност около сърцето (перикардни нарушения)
- състояние, при което имунната система произвежда твърде много борещи се с инфекциите клетки, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да предизвикат различни симптоми (наречено хемофагоцитна лимфохистиоцитоза). Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, обрив по кожата, уголемени лимфни възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, бъбречни нарушения и сърдечни проблеми

Промени в лабораторните показатели

YERVOY в комбинация може да причини промени в резултатите от лабораторните изследвания, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- отклонения в чернодробните функционални показатели (увеличени стойности на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза „, или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на отпадния продукт билирубин)
- отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините и на ензима, който разгражда нишестето
- повишени или понижени нива на калций или калий
- повишени или понижени нива на магнезий или натрий в кръвта
- повишена стойност на хормона, стимулиращ щитовидната жлеза

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, **уведомете Вашия лекар**. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате YERVOY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа YERVOY

- Активното вещество е: ипилимумаб
Един ml концентрат съдържа 5 mg ипилимумаб.
Един флакон от 10 ml съдържа 50 mg ипилимумаб.
Един флакон от 40 ml съдържа 200 mg ипилимумаб.
- Другите съставки са: Трис-хидрохлорид, натриев хлорид (вижте точка 2 "YERVOY съдържа натрий"), манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда YERVOY и какво съдържа опаковката

YERVOY концентрат за инфузионен разтвор е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт и може да съдържа малко (на брой) частици.

Опаковки по 1 стъклен флакон от 10 ml или 1 стъклен флакон от 40 ml

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Изчисляване на дозата:

Ипилимумаб като монотерапия или ипилимумаб в комбинация с ниволумаб:

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На базата на тази предписана доза трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана. Възможно е да бъде необходим повече от един флакон YERVOY концентрат за приготвяне на общата доза за пациента.

- Един 10 ml флакон YERVOY концентрат доставя 50 mg ипилимумаб; един 40 ml флакон доставя 200 mg ипилимумаб.
- **Общата доза ипилимумаб** в mg = теглото на пациента в kg x предписаната доза в mg/kg
- **Обемът на YERVOY концентрат** за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 5 (концентрацията на YERVOY концентрат е 5 mg/ml).

Приготвяне на инфузията:

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

YERVOY може да се използва за интравенозно приложение:

- **без разреждане**, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка;
или
- **след разреждане** до 5 пъти повече от оригиналния обем на концентрата (до 4 части разтворител на 1 част концентрат). Крайната концентрация трябва да бъде в диапазон от 1 до 4 mg/ml. За разреждане на YERVOY концентрат можете да използвате:
 - натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или
 - глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

СТЪПКА 1

- Оставете необходимия брой флакони YERVOY на стайна температура за около 5 минути.
- Огледайте YERVOY концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. YERVOY концентрат е бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност, която може да съдържа малко (на брой) частици. Не го използвайте при наличие на необичайно количество частици и признаци за промяна в цвета.
- Изтеглете необходимия обем YERVOY концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или интравенозен сак (PVC или не-PVC).
- При необходимост разрежете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За улеснение при приготвяне, концентратът може също да бъде директно прехвърлен в предварително напълнен сак, съдържащ подходящия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка.

Приложение:

YERVOY инфузията не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция. Прилагайте YERVOY инфузията интравенозно **за период от 30 минути**.

YERVOY инфузията не трябва да се инфузира по едно и също време в една и съща интравенозна линия с други средства. Използвайте отделна инфузионна линия за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, непирогенен филтър с ниско протеиново свързване (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm).

YERVOY инфузията е съвместима с:

- PVC инфузионни системи
- Полиетерсулфонови (0,2 µm до 1,2 µm) и найлонови (0,2 µm) филтри

Промийте линията с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор в края на инфузията.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

YERVOY трябва да бъде **съхраняван в хладилник** (2 до 8°C). Флаконите трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина. YERVOY не трябва да се замразява.

Не използвайте YERVOY след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

YERVOY инфузионен разтвор

От микробиологична гледна точка, след като вече е отворен, лекарственият продукт **трябва да се инфузира или да се разрежи и незабавно да се инфузира**. Доказане е химична и физична стабилност на неразредения или разреден концентрат (между 1 и 4 mg/ml) в периода на използване за 24 часа при стайна температура (20°C до 25°C) или при съхранение в хладилник (2°C до 8°C). Ако не се използва незабавно, инфузионният разтвор (неразреден или разреден) може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или на стайна температура (20°C до 25°C). Други срокове и условия на съхранение са изцяло на отговорността на потребителя.

Изхвърляне:

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.