

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

YERVOY 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull millilitru ta' konċentrat fih 5 mg ta' ipilimumab.

Kunnett wiehed ta' 10 ml fih 50 mg ta' ipilimumab.

Kunnett wiehed ta' 40 ml fih 200 mg ta' ipilimumab.

Ipilimumab hu antikorp uman sħiħ monoklonali kontra CTLA-4 (IgG1κ) magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull millilitru ta' konċentrat fih 0.1 mmol ta' sodium, li hu 2.30 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar sa kemmxajn opalexxenti, bla kulur sa isfar ċar li jista' jkollu xi (ftit) frak ħafif u għandu pH ta' 7.0 u osmolarità ta' 260-300 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

YERVOY bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' nivolumab hu indikat għat-trattament ta' melanoma avvanzata (li ma tistax tinqata' jew metastatika) f'persuni adulti u f'adolessenti minn 12-il sena 'l fuq (ara sezzjoni 4.4).

Relattiva għal monoterapija b'nivolumab, zieda fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u fis-sopravivenza globali (OS) għall-kombinazzjoni ta' nivolumab ma' ipilimumab hija stabbilita biss f'pazjenti b'espressjoni baxxa ta' PD-L1 tat-tumur (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Karċinoma taċ-ċelloli tal-kliwi (RCC)

YERVOY f'kombinazzjoni ma' nivolumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelloli tal-kliwi b'riskju intermedju/baxx (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC)

YERVOY flimkien ma' nivolumab u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' kanċer tal-pulmun ta' ċellola mhux żgħira metastatiku f'adulti li t-tumuri tagħhom m'għandhomx mutazzjoni EGFR sensitizzanti jew translokazzjoni ALK.

Mesoteljoma plewrali malinna (MPM)

YERVOY flimkien ma' nivolumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurġikament.

Kanċer kolorettali (CRC) defiċjenti fit-tiswija b'nuqqas ta' qbil (dMMR) jew mikrosatellit b'instabbiltà għolja (MSI-H)

YERVOY flimkien ma' nivolumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer kolorettali defiċjenti fit-tiswija b'nuqqas ta' qbil jew mikrosatellit b'instabbiltà għolja fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- trattament tal-ewwel linja ta' kanċer kolorettali li ma jistax jitneħħa jew metastatiku;
- trattament ta' kanċer kolorettali metastatiku wara kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali (OSCC, *oesophageal squamous cell carcinoma*)

YERVOY flimkien ma' nivolumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali li ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika b'espressjoni ta' PD-L1 $\geq 1\%$ taċ-ċelluli tat-tumur.

Karċinoma epatoċellulari (HCC, *Hepatocellular carcinoma*)

YERVOY flimkien ma' nivolumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avvanzata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobbja speċjalisti b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Ittestjar ta' PD-L1

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'YERVOY abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjoni 4.1, 4.4, u 5.1)

Ittestjar tal-MSI/MMR

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'YERVOY ibbażat fuq l-istatus tat-tumur MSI-H/dMMR għandha tkun ivvalutata minn IVD bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma tkunx disponibbli, għandu jintuża test ivvalidat alternattiv (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Pożoloġija

YERVOY bħala monoterapija

Melanoma

Adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'il fuq

Il-kors rakkomandat ta' induzzjoni ta' YERVOY hu ta' 3 mg/kg mogħti ġol-vina fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għal total ta' 4 dożi. Il-pazjenti għandhom jirċievu l-kors kollu ta' induzzjoni (4 dożi) kif ittollerat, irrispettivament mid-dehra ta' leżjonijiet ġodda jew it-tkabbir ta' leżjonijiet eżistenti. L-evalwazzjonijiet tar-rispons tat-tumur għandhom jitwettqu biss wara t-tlestija tat-terapija ta' induzzjoni.

Melanoma

Fl-adulti u f'adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg, id-doża rakkomandata hija 3 mg/kg ipilimumab flimkien ma' 1 mg/kg nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi. Din imbagħad tiġi segwita mit-tieni fażi li fiha tingħata monoterapija b'nivolumab ġol-vini jew b'240 mg kull ġimghatejn **jew** b'480 mg kull 4 ġimghat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat f'Tabella 1. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 240 mg kull ġimghatejn; jew
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 480 mg kull 4 ġimghat.

Fl-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg, id-doża rakkomandata hija 3 mg/kg ipilimumab flimkien ma' 1 mg/kg nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi. Din imbagħad tiġi segwita mit-tieni fażi li fiha tingħata monoterapija b'nivolumab ġol-vini jew b'3 mg/kg kull ġimghatejn **jew** b'6 mg/kg kull 4 ġimghat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat f'Tabella 1. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 3 mg/kg kull ġimghatejn; **jew**
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 6 mg/kg kull 4 ġimghat.

Tabella 1: Doži rakkomandati u hinijiet tal-infużjoni għall-ghoti ġol-vini ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab

	Fażi tal-kombinazzjoni, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Fażi tal-monoterapija
Nivolumab	Adulti u adolessenti minn 12-il sena 'l fuq: 1 mg/kg għal 30 minuta	Adulti u adolessenti (minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu tal-inqas 50 kg): 240 mg kull ġimghatejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta Adolessenti (minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg): 3 mg/kg kull ġimghatejn għal 30 minuta jew 6 mg/kg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Ipilimumab	Adulti u adolessenti minn 12-il sena 'l fuq: 3 mg/kg għal 30 minuta	-

Karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' ipilimumab flimkien ma' 3 mg/kg ta' nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi. Imbagħad din tiġi segwita mit-tieni fażi li fiha monoterapija b'nivolumab tingħata ġol-vini f'doża ta' jew 240 mg kull ġimghatejn **jew** ta' 480 mg kull erba' ġimghat, kif ippreżentat fit-Tabella 2. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' ipilimumab u nivolumab jekk tkun qed tintuża d-doża ta' 240 mg kull ġimghatejn; jew
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' ipilimumab u nivolumab jekk tkun qed tintuża d-doża ta' 480 mg kull 4 ġimghat.

Tabella 2: Doži rakkomandati u hinijiet tal-infużjoni għall-ghoti ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab ġol-vini għal RCC

	Faži tal-kombinazzjoni, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Faži tal-monoterapija
Nivolumab	3 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn fuq nofs siegħa jew 480 mg kull 4 ġimgħat għal 60 minuta
Ipilimumab	1 mg/kg fuq nofs siegħa	-

Kanċer kolorettali dMMR jew MSI-H

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-ewwel linja ta' CRC dMMR jew MSI-H hija ta' 1 mg/kg ta' ipilimumab flimkien ma' 240 mg ta' nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 4 doži, segwita minn monoterapija b' nivolumab mogħtija ġol-vini f' doża ta' jew 240 mg kull ġimgħatejn jew ta' 480 mg kull 4 ġimgħat, kif ippreżentat fit-Tabella 3. Għall-faži tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab. It-trattament b' nivolumab huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f' pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Id-doża rakkomandata f' pazjenti li jkunu rċevew kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine għal CRC dMMR jew MSI-H hija ta' 1 mg/kg ta' ipilimumab flimkien ma' 3 mg/kg ta' nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 doži, segwita minn monoterapija b' nivolumab mogħtija ġol-vini f' doża ta' 240 mg kull ġimgħatejn, kif ippreżentat fit-Tabella 3. Għall-faži tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' ipilimumab u nivolumab.

Tabella 3: Doži rakkomandati u hinijiet tal-infużjoni għall-ghoti ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab ġol-vini għal CRC dMMR jew MSI-H

		Faži tal-kombinazzjoni, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Faži tal-monoterapija
Nivolumab	L-ewwel linja	240 mg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimgħat għal 30 minuta
	Wara l-kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine	3 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta
Ipilimumab		1 mg/kg għal 30 minuta	-

Mesoteljoma plewrali malinna

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' ipilimumab li tingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 6 ġimgħat flimkien ma' 360 mg ta' nivolumab li tingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat. It-trattament jitkompla sa 24 xahar f' pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' ipilimumab li tingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 6 ġimgħat flimkien ma' 3 mg/kg nivolumab kull ġimgħatejn jew 360 mg ta' nivolumab kull 3 ġimgħat li tingħata ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta. It-trattament huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f' pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Karċinoma epatoċellulari

Id-doża rakkomandata hija 3 mg/kg ipilimumab flimkien ma' 1 mg/kg nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat sa mhux aktar minn 4 doži. Din imbagħad hija segwita minn faži oħra li fiha monoterapija b' nivolumab tingħata ġol-vini b' 240 mg kull ġimgħatejn jew b' 480 mg kull 4 ġimgħat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat fit-Tabella 4. It-trattament huwa rakkomandat sal-

progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew sa 24 xahar. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk jintużaw 240 mg kull ġimgħatejn jew 480 mg kull 4 ġimgħat.

Tabella 4: Doži u hinijiet ta' infużjoni rakkomandati għall-ġhoti ġol-vini ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għal HCC

	Fażi kombinatorja, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli tad-dożagġ	Fażi tal-monoterapija
Nivolumab	1 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimgħat għal 30 minuta
Ipilimumab	3 mg/kg għal 30 minuta	-

YERVOY flimkien ma' nivolumab u kimoterapija

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimgħat flimkien ma' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat, u kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija ta' 2 ċikli ta' kimoterapija, it-trattament jitkompla b'1 mg/kg ipilimumab kull 6 ġimgħat flimkien ma' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat. It-trattament huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Durata tat-trattament

It-trattament b'YERVOY flimkien ma' nivolumab, għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma jibqax jiġi ttollerat mill-pazjent. (u sa durata massima tat-terapija jekk speċifikata għal indikazzjoni).

Ġie osservat rispons atipiku (jiġifieri, zieda tranżitorja inizjali fid-daqs tat-tumur jew leżjonijiet godda żgħar fi żmien l-ewwel ftit xhur segwita minn tumur li jiċkien). Huwa rakkomandat li jitkompla t-trattament b'YERVOY flimkien ma' nivolumab għal pazjenti stabbli klinikament b'evidenza inizjali tal-progressjoni tal-marda sakemm tiġi kkonfermata l-progressjoni tal-marda.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs – liver function tests) u testijiet tal-funzjoni tat-tirojde għandhom jiġu evalwati fil-linja bażi u qabel kull doża ta' YERVOY. Barra minn hekk, kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità, inklużi dijarea u kolite, għandu jiġi vvalutat waqt it-trattament b'YERVOY (ara t-Tabelli 5A, 5B, u s-sezzjoni 4.4).

Tfal ta' inqas minn 12-il sena

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Il-twaqqif permanenti tat-trattament jew żamma ta' doži

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità jista' jkun jeħtieġ żamma ta' doża jew it-twaqqif permanenti tat-terapija b'YERVOY u l-bidu ta' kortikosteroidje ta' doża għolja sistemika. F'xi każijiet, -zieda ta' terapija immunosoppressiva oħra tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Iż-zieda jew it-tnaqqis fid-doża mhuwiex rakkomandat. Jista' jkun meħtieġ dewmien jew twaqqif tad-dożagġ abbażi ta' sigurtà u tollerabilità individwali.

Il-linji gwida għat-twaqqif permanenti jew għat-twaqqif temporanju tad-doži huma deskritti fit-Tabella 5A u 5B għal YERVOY bħala monoterapija, u fit-Tabella 5C għal YERVOY f'kombinazzjoni ma' nivolumab jew għall-ġhoti tat-tieni fażi tat-trattament (monoterapija b'nivolumab) wara trattament kombinat. Linji gwida dettaljati għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 5A: Meta ghandek twaqqaf YERVOY bhala monoterapija b'mod permanenti

Waqqaf YERVOY b'mod permanenti f'pazjenti bir-reazzjonijiet avversi li ġejjin. L-immaniġġjar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi jista' wkoll ikun jehtieġ terapija sistemika b'doża għolja ta' kortikosteroidi jekk jintwera jew jiġi ssuspettat li jkunu relatati mal-immunità (ara sezzjoni 4.4 għal linji gwida dettaljati).	
Reazzjonijiet avversi	NCI-CTCAE v4 Grad^a
Gastrointestinali: Sintomi severi (uġiġh addominali, dijarea severa jew tibdil sinifikanti fl-ammont ta' ppurgar, demm fl-ippurgar, emorraġġja gastrointestinali, perforazzjoni gastrointestinali)	▪ Dijarea jew kolite ta' grad 3 jew 4
Epatiċi: Židiet severi fil-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), jew bilirubina totali jew sintomi ta' epatotossicità	▪ Žieda ta' Grad 3 jew 4 fl-AST, ALT, jew fil-bilirubina totali
Ġilda: Raxx tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja (li jinkludi s-sindrome ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi epidermali tossika) jew ħakk mifruż sever li jinterferixxi mal-attivitàjiet tal-ħajja ta' kuljum jew li jkunu jehtieġu intervent mediku	▪ Raxx ta' grad 4 jew ħakk ta' Grad 3
Newroloġiċi: Bidu ġdid jew aggravar ta' newropatija severa tal-moviment jew sensorjali	▪ Newropatija tal-moviment jew sensorjali ta' Grad 3 jew 4
Sistemi tal-organi ohra^b: (eż. nefrite, pnemonite, pankreatite, mijokardite mhux infettiva, dijabete)	▪ Reazzjonijiet relatati mal-immunità ta' $\geq$ Grad 3^c ▪ $\geq$ Grad 2 għal disturbi fl-għajnejn relatati mal-immunità LI MA JKUNUX qed jirrispondu għal terapija immunosoppressiva topika ▪ Dijabete ta' Grad 4

^a Il-grad ta' tossicità huma skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer. Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Kwalunkwe reazzjonijiet avversi- ohra li huma muriġa jew li huma ssuspettati li huma relatati mal-immunità għandhom jiġu kklassifikati skont CTCAE. Id-deċiżjoni jekk jitwaqqaf YERVOY għandha tiġi bbażata fuq is-severità.

^c Pazjenti b'endokrinopatija severa (Grad 3 jew 4) ikkontrollata b' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni jistgħu jibqgħu fuq it-terapija.

Tabella 5B: Meta ghandek iżzomm lura milli tagħti doża ta' YERVOY bhala monoterapija

Żomm id-doża ta' YERVOY^a f'pazjenti bir-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li ġejjin. Ara sezzjoni 4.4 għal linji gwida dettaljati dwar l-immaniġġjar.	
Reazzjonijiet avversi	Azzjoni
Gastrointestinali: Dijarea jew kolite moderata, li jew mhijiex ikkontrollata b'immaniġġjar mediku jew li tippersisti [5-7 ijiem] jew terġa' sseħħ	1. Żomm id-doża sakemm ir-reazzjoni avversa ssir Grad 1 jew Grad 0 (jew tmur lura fil-linja bażi). 2. Jekk il-fejqan iseħħ, erga' kompli t-terapija.^d 3. Jekk il-fejqan ma jkunx seħħ-, kompli żomm id-doża sakemm iseħħ il-fejqan, imbagħad erga' kompli t-trattament.^d 4. Waqqaf YERVOY jekk ma jseħħx fejqan għal Grad 1 jew Grad 0 (jew jekk ir-ritorn għal-linja bażi ma jseħħx).
Epatiċi: Žieda ta' Grad 2 fl-AST, ALT, jew fil-bilirubina totali	
Ġilda: Raxx tal-ġilda moderat sa sever (Grad 3) ^b jew ħakk mifruż/intens (Grad 2) irrISPettivament mill-etjoloġija	
Endokrinali: Reazzjonijiet avversi serveri fil-glandoli endokrinali, bħal ipofizite u tirojdite li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni jew b'terapija immunosoppressiva b'doża għolja Dijabete ta' Grad 3	

Żomm id-doża ta' YERVOY ^a f'pazjenti bir-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li ġejjin. Ara sezzjoni 4.4 għal linji gwida dettaljati dwar l-immaniġġjar.	
<u>Reazzjonijiet avversi</u>	Azzjoni
Newroloġiċi: Newropatija moderata mhux spjegabbli tal-moviment (Grad 2) ^b dgħufija fil-muskoli, jew newropatija sensorjali (li ddum aktar minn 4 ijiem)	
Reazzjonijiet avversi moderati ohrajn ^c	
^a L-ebda tnaqqis fid-doża ta' YERVOY ma huwa rakkomandat.	
^b Il-gradi ta' tossiċità huma skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer. Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4).	
^c Kwalunkwe reazzjonijiet avversi ohra tas-sistema tal-organi li huma relatati mal-immunità għandhom tiġu kklassifikati skont CTCAE. Id-deċiżjoni jekk iżżommx doża għandha tiġi bbażata fuq is-severità.	
^d Sal-ghoti ta' kull wahda mill-4 doži jew 16-il ġimgha mill-ewwel doża, skont liema minnhom issehh qabel.	

Tabella 5C: Modifikazzjonijiet fit-trattament rrakkomandati għal YERVOY flimkien ma' nivolumab jew għall-ghoti tat-tieni fażi tat-trattament (monoterapija b'nivolumab) wara trattament kombinat

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifikazzjoni fit-trattament
Pulmonite relatata mal-immunità	Pulmonite ta' Grad 2	Żomm id-doża(i) sakemm ifiqu s-sintomi, jitjiebu l-anormalitajiet radjografiċi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi jkun komplet
	Pulmonite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Kolite relatata mal-immunità	Dijarea jew kolite ta' Grad 2	Żomm id-doża(i) sakemm ifiqu s-sintomi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ, ikun komplet
	Dijarea jew kolite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Epatite relatata mal-immunità mingħajr HCC	Żieda ta' Grad 2 fl-aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), jew bilirubina totali	Żomm id-doża(i) sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja bażi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ, ikun komplet
	Żieda ta' Grad 3 jew 4 fl-AST, ALT, jew fil-bilirubina totali	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Epatite relatata mal-immunità b'HCC	Jekk AST/ALT ikun fil-limiti normali fil-linja bażi u jiżdied għal > 3 darbiet u ≤ 10 darbiet l-ULN jew AST/ALT fil-linja bażi jkun > 1 darba u ≤ 3 darbiet l-ULN u jiżdied għal > 5 u ≤ 10 darbiet l-ULN jew AST/ALT fil-linja bażi jkun > 3 darbiet u ≤ 5 darbiet l-ULN u jiżdied għal > 8 darbiet u ≤ 10 darbiet l-ULN	Interrompi d-doża/i sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja bażi u jitlestha l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	AST/ALT jiżdied għal > 10 darbiet l-ULN jew Bilirubina totali tiżdied għal > 3 darbiet l-ULN	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifikazzjoni fit-trattament
Nefrite jew disfunzjoni tal-kliwi relatata mal-immunità	Żieda ta' Grad 2 jew 3 fil-kreatinina Żieda ta' Grad 4 fil-kreatinina	Żomm id-doża(i) sakemm il-kreatinina tirritorna għal-linja bażi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi jkun komplet Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Endokrinopatiji relatati mal-immunità	Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, ipofizite sintomatika ta' Grad 2 jew 3, Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2 Dijabete ta' Grad 3 Ipotirojdiżmu ta' Grad 4 Ipertirojdiżmu ta' Grad 4 Ipofizite ta' Grad 4 Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3 jew 4 Dijabete ta' Grad 4	Żomm id-doża(i) sakemm ifiqu s-sintomi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi (jekk ikun meħtieġ għal sintomi ta' infjammazzjoni akuta) ikun komplet. It-trattament għandu jtkompla fil-preżenza ta' terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni ^a diment li ma jkunx hemm sintomi preżenti Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità	Raxx ta' Grad 3 Raxx ta' Grad 4 Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis)	Żomm id-doża(i) sakemm ifiqu s-sintomi u l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi jkun komplet Waqqaf it-trattament b'mod permanenti Waqqaf it-trattament b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4)
Mijokardite relatata mal-immunità	Mijokardite ta' Grad 2 Mijokardite ta' Grad 3 jew 4	Interrompi d-doża(i) sakemm jitlesta s-sintomi u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi ^b Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità	Grad 3 (l-ewwel okkorrenza) Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti; Grad 2 jew 3 persistenti minkejja modifikazzjoni fit-trattament; inabilità li titnaqqas id-doża tal-kortikosteroidi għal 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum	Żomm id-doża(i) Waqqaf it-trattament b'mod permanenti

Nota: Il-grad tat-tossiċità huma f'konformità mal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Rakkomandazzjoni għall-użu ta' terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni hija pprovduta f'sezzjoni 4.4.

^b Is-sigurtà meta tinbeda mill-ġdid terapija ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab f'pazjenti li preċedentament kienu qed jesperjenzaw mijokardite relatata mal-immunità mhijiex magħrufa.

YERVOY flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal:

- Reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 jew rikorrenti ta' Grad 3;
- Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 jew 3 persistenti minkejja mmaniġġjar.

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab, jekk tinzamm waħda mis-sustanzi, is-sustanza l-oħra għandha tinzamm ukoll. Jekk ikompli d-dożaġġ wara dewmien, jew it-trattament kominata jew il-monoterapija b'nivolumab tista' titkompla abbażi tal-evalwazzjoni tal-pazjent individwali.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' YERVOY bħala monoterapija fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena ma ġewx determinati s'issa. Hemm biss *dejta* limitata ħafna disponibbli. YERVOY ma għandux jintuża fi tfal iżgħar minn 12-il sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' YERVOY flimkien ma' nivolumab fi tfal iżgħar minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa, minbarra fl-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq b'melanoma. *Dejta* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2.

Anzjani

L-ebda differenza ġenerali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġiet osservata bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena). Id-*dejta* dwar it-trattament tal-ewwel linja f'pazjenti b'RCC ta' 75 sena jew aktar hija limitata wisq biex jingibdu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1). L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża mhu meħtieġ f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliwi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' YERVOY ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Fuq il-bażi tar-riżultati farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi minn ħafifa sa moderata (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' YERVOY ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fuq il-bażi tar-riżultati farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). YERVOY għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti b'livelli ta' transaminase ta' $\geq 5 \times \text{ULN}$ jew b'livelli ta' bilirubina livelli ta' $> 3 \times \text{ULN}$ fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

YERVOY huwa għall-użu minn ġol-vina. Il-perjodu rakkomandat ta' infużjoni huwa ta' 30 minuta.

YERVOY jista' jintuża għall-ġholi ġol-vini mingħajr dilwizzjoni jew jista' jiġi dilwit f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew glucose 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni għal konċentrazzjonijiet bejn 1 u 4 mg/ml.

YERVOY ma għandux jingħata bħala push ġol-vina jew injezzjoni bolus.

Meta jingħata flimkien ma' nivolumab jew flimkien ma' nivolumab u kimoterapija, nivolumab għandu jingħata l-ewwel segwit minn YERVOY imbagħad mill-kimoterapija (jekk applikabbli) fl-istess jum. Uża boroż tal-infużjoni u filtri separati għal kull infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Evalwazzjoni tal-istat ta' PD-L1

Meta jkun qed jiġi evalwat l-istatus PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tintuża metodoloġija vvalidata sew u b'saħħitha.

Valutazzjoni tal-istatus MSI/MMR

Meta jiġi vvalutat l-istatus MSI-H u dMMR tat-tumur, huwa importanti li tintuża metodoloġija validata sew u robusta.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Meta ipilimumab jingħata f'kombinazzjoni, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-komponenti l-oħra tat-terapija kombinata qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar twissijiet u prekawzjonijiet assoċjati ma' trattament b'nivolumab, jekk jogħġbok irreferi għas-SmPC ta' nivolumab. Hafna mir-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità tjiebu jew fiequ bi mmanigġjar xieraq, inkluż il-bidu ta' kortikosteroidi u modifikazzjonijiet fit-trattament (ara sezzjoni 4.2). Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità seħħew bi frekwenzi oġġla meta nivolumab ingħata flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel ma' nivolumab bħala monoterapija.

Bit-terapija kombinata, ġew irrappurtati wkoll avvenimenti avversi kardijaċi u pulmonari inkluż emboliżmu pulmonari. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi kardijaċi u pulmonari b'mod kontinwu, kif ukoll għal sinjali kliniċi, sintomi u anormalitajiet tal-laboratorju li jindikaw disturbi tal-elettroliti u deidratazzjoni qabel u perijodikament waqt it-trattament. Ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għandu jitwaqqaf f'każ ta' reazzjonijiet avversi kardijaċi u pulmonari ta' periklu għall-ħajja jew severi rikorrenti (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod kontinwu (tal-inqas sa 5 xhur wara l-aħħar doża) peress li tista' sseħħ reazzjoni avversa b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab fi kwalunkwe ħin waqt jew wara t-twaqqif tat-terapija.

Reazzjonijiet newroloġiċi relatati mal-immunità

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet avversi infjammatorji li jirriżultaw minn attività immuni miżjuda jew eċċessiva (reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità), li x'aktarx ikunu relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu. Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità, li jistgħu jkunu severi jew ta' theddida għall-ħajja, jistgħu jinvolvu s-sistemi gastrointestinali, il-fwied, il-ġilda, is-sistema nervuża, is-sistema endokrinarja jew sistemi ta' organi oħrajn. Filwaqt li l-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità seħħew matul il-perjodu ta' induzzjoni, il-bidu li seħħ xhur wara l-aħħar doża ta' ipilimumab ġie rrapportat ukoll. Sakemm ma tkunx ġiet identifikata etjoloġija oħra, dijarea, żieda fil-frekwenza tal-ippurgar, ippurgar bid-demm, żidiet fl-LFT, raxx u endokrinopatija għandhom jitqiesu infjammatorji u relatati ma' ipilimumab. Dijanjosi bikrija u mmanigġjar xieraq huma essenzjali sabiex jiġu mminimizzati l-kumplikazzjonijiet ta' theddid għall-ħajja.

Kortikosteroidi ta' doża għolja sistemiċi bi jew mingħajr terapija immunosoppressiva addizzjonali jistgħu jkunu meħtieġa għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità severi. Linji gwida dwar l-immanigġjar speċifiċi għal ipilimumab għal reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità huma deskritti hawn taħt għall-użu bħala monoterapija u flimkien ma' nivolumab.

Għal reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità suspettati, għandha ssir evalwazzjoni adegwata sabiex tiġi kkonfermata etjoloġija jew jiġu esklużi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, ipilimumab, jew ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għandhom jitwaqqfu u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Jekk tintuża immunosoppressjoni bil-kortikosteroidi biex tittratta reazzjoni avversa li sseħħ bħala konsegwenza ta' terapija kombinata, għandu jinbeda tnaqqis gradwali ta' tul ta' tal-inqas xahar meta jkun hemm titjib. Tnaqqis f'daqqa jista' jwassal għal aggravar jew rikorrenza tar-

reazzjoni avversa. Għandha tiżdied terapija immunosoppressiva mhux bil-kortikosteroidi jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-użu tal-kortikosteroidi.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab m'għandux jitkompla waqt li l-pazjent ikun qed jirċievi dożi immunosoppressivi ta' kortikosteroidi jew terapija immunosoppressiva oħra. Għandhom jintużaw antibijotiċi profilattiċi sabiex jipprevjenu infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti li jirċievu terapija immunosoppressiva.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità severa li ssehh u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' periklu għall-ħajja.

Reazzjonijiet gastrointestinali relatati mal-immunità

Ipilimumab bħala monoterapija

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet gastrointestinali serji relatati mal-immunità. Fatalitajiet minhabba perforazzjoni gastrointestinali ġew irrapportati fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li rċievu ipilimumab 3 mg/kg waħdu fi studju ta' Fażi 3 dwar melanoma (li ma tistax tinqata' jew metastatika) avanzata (MDX010-20, ara sezzjoni 5.1), iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet gastrointestinali severi jew fatali relatati mal-immunità (Grad 3-5) kien ta' 8 ġimgħat (medda ta' 5 sa 13-il ġimgħa) mill-bidu tat-trattament. Bil-linji gwida ta' immaniġġjar speċifikati mill-protokoll, il-fejtan (definit bħala titjib għal stat ħafif [Grad 1] jew inqas, jew għas-severità fil-linja bażi) sehh fil-maġġoranza tal-każijiet (90%), bi żmien medjan mill-bidu sal-fejtan ta' 4 ġimgħat (medda 0.6 sa 22 ġimgħa).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi gastrointestinali li jistgħu jkunu indikattivi ta' kolite jew perforazzjoni gastrointestinali relatati mal-immunità. Il-preżentazzjoni klinika tista' tinkludi dijarea, frekwenza akbar ta' ppurgar, uġiġ addominali, jew ematokeżija, bi jew mingħajr deni. Fil-provi kliniċi, kolite relatata mal-immunità ġiet assoċjata ma' evidenza ta' infjammazzjoni tal-mukuża, bi jew mingħajr ulċerazzjonijiet, u infiltrazzjoni limfoċitika u newtrofilika. F'pazjenti b'kolite relatata mal-immunità rifrattarja għall-kortikosteroidi ġew irrapportati każijiet ta' infezzjoni/riattivazzjoni tal-infezzjoni biċ-ċitomegalovirus (CMV) wara t-tqegħid fis-suq. Meta pazjenti jippreżentaw b'dijarea jew b'kolite għandhom isiru testijiet tal-ippurgar biex jiġu esklużi etjoloġiji infettivi jew oħrajn alternattivi.

Rakkomandazzjonijiet ta' mmaniġġjar għal dijarea jew kolite huma bbażati fuq is-severità tas-sintomi (skont il-klassifikazzjoni tal-grad tas-severità ta' NCI-CTCAE v4). Pazjenti b'dijarea minn ħafifa sa moderata (Grad 1 jew 2) dijarea (żieda ta' sa 6 episodji ta' ppurgar kuljum) jew kolite ssuspettata minn ħafifa sa moderata (eż. uġiġ addominali jew demm fl-ippurgar) jistgħu jibqgħu jiehdu ipilimumab. Trattament għas-sintomi (eż. loperamide, sostituzzjoni ta' fluwidu) u monitoraġġ mill-qrib huma rakkomandati. Jekk sintomi minn ħfief sa moderati jergħu jseħħu jew jippersistu għal 5-7 ijiem, id-doża skedata ta' ipilimumab għandha tinżamm u għandha tinbeda terapija b'kortikosteroidi (eż. prednisone 1 mg/kg orali darba kuljum jew ekwivalenti). Jekk issehh il-fejtan għal Gradi 0-1 jew ikun hemm ritorn għal-linja bażi, ipilimumab jista' jitkompla (ara sezzjoni 4.2).

Ipilimumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'dijarea (Grad 3 jew 4) jew b'kolite severa (ara sezzjoni 4.2), u terapija sistemika b'doża għolja ta' kortikosteroidi għandha tinbeda minnufih. (Fil-provi kliniċi, intuża methylprednisolone 2 mg/kg/kuljum). Għadarba d-dijarea u sintomi l-oħrajn jiġu kkontrollati, il-bidu ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi għandu jiġi bbażat fuq il-gudizzju kliniku. Fil-provi kliniċi, twaqqif gradwali mġaħġel (fuq perjodi ta' < 1 xahar) irriżulta f'rikorrenza ta' dijarea jew kolite f'xi pazjenti. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal evidenza ta' perforazzjoni gastrointestinali jew peritonite.

L-esperjenza minn provi kliniċi dwar l-immaniġġjar ta' dijarea jew kolite rifrattarji minhabba l-kortikosteroidi hija limitata. Fil-każ ta' kolite relatata mal-immunità rifrattarja għall-kortikosteroidi ż-żieda ta' aġent immunosoppressiv alternattiv mar-reġim tal-kortikosteroidi għandha titqies jekk jiġu esklużi kawżi oħra (inkluż infezzjoni/riattivazzjoni tal-infezzjoni biċ-ċitomegalovirus (CMV)

ivvalutati b'PCR virali fuq bijopsija, u etjoloġiji virali, batteriċi u parassitiċi oħra). Fil-provi kliniċi, doża waħda ta' infliximab 5 mg/kg ġiet miżjuda, ħlief jekk kontraindikata. Infliximab ma għandux jintuża jekk ikun hemm suspett ta' perforazzjoni gastrointestinali jew sepsis (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal infliximab).

Kolite relatata mal-immunità

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Dijarea severa jew kolite ġiet osservata b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal dijarea u sintomi addizzjonali ta' kolite, bħal uġiġħ addominali u mukus jew demm fl-ippurgar. Etjoloġiji infezzjużi u relatati mal-marda għandhom jiġu esklużi.

Għal dijarea jew kolite ta' Grad 4, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Dijarea jew kolite ta' Grad 3 osservata b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab teħtieġ twaqqif permanenti tat-trattament u l-bidu tal-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Għal dijarea jew kolite ta' Grad 2, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf. Dijarea jew kolite persistenti għandha tiġi mmanigġjata b'kortikosteroidi b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-bidu tal-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone u ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Pulmonite relatata mal-immunità

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Ġiet osservata pulmonite jew marda interstizjali tal-pulmun severa, inkluż każijiet fatali, b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite bħal tibdil radjografiku (eż., opaċitajiet fokali tal-"ground glass", filtrati irregolari), dispnea u ipoksja. Etjoloġiji infezzjużi u relatati mal-marda għandhom jiġu esklużi.

Għal pulmonite ta' Grad 3 jew 4, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 2 sa 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Għal pulmonite ta' Grad 2 (sintomatika), ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-bidu tal-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 2 sa 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone u ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Epatotossicità relatata mal-immunità

Ipilimumab bħala monoterapija

Ipilimumab hu assoċjat ma' epatotossicità serja relatata mal-immunità. Insuffiċjenza fatali tal-fwied ġiet irrapportata fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li rċievew ipilimumab 3 mg/kg waħdu fi studju MDX010-20, iż-żmien għall-bidu ta' epatotossicità severa jew fatali relatata mal-immunità (Grad 2-5) varja minn 3 sa 9 ġimgħat mill-bidu

tat-trattament. Bil-linji gwida ta' mmanigġjar speċifikati mill-protokoll, iż-żmien għar-riżoluzzjoni varja minn 0.7 sa ġimagħtejn.

Il-livelli ta' transaminase u bilirubina fil-fwied għandhom jiġu evalwati qabel kull doża ta' ipilimumab, għax tibdil bikri fir-riżultati tal-laboratorju jista' jkun indikattiv ta' epatite emergenti relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.2). Żidiet f'LFTs jistgħu jiżviluppaw fl-assenza ta' sintomi kliniċi. Żidiet fil-livelli ta' AST u ALT jew bilirubina totali għandhom jiġu evalwati biex jeskludu kawżi oħra ta' ħsara fil-fwied, li tinkludi infezzjonijiet, progressjoni -tat-tumur, jew mediċina li qed tingħata fl-istess hin, u jiġu mmonitorjati sakemm isehh il-fejqan. Bijopsiji tal-fwied minn pazjenti li kellhom epatotossicità relatata mal-immunità, urew evidenza ta' infjammazzjoni akuta (newtrofili, limfoċiti, u makrofaġi).

Għal pazjenti bi transaminase ta' Grad 2 jew b'żieda fil-bilirubina totali, id-doża skedata ta' ipilimumab għandha tinżamm, u l-LFTs għandhom jiġu mmonitorjati sakemm isehh il-fejqan. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab jista' jitkompla (ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti bi transaminase ta' Grad 3 jew 4 jew b'żieda fil-bilirubina totali, it-trattament għandha titwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2), u għandha tinbeda minnufih terapija b'doża għolja ta' kortikosteroidje ġol-vina sistemika (eż. methylprednisolone 2 mg/kg kuljum jew ekwivalenti). F'pazjenti bħal dawn, l-LFTs għandhom jiġu mmonitorjati sakemm isehh in-normalizzazzjoni. Għaladarba s-sintomi jkunu fiequ u l-LFTs juru titjib sostnut jew ritorn lura għal-linja bażi, il-bidu ta' twaqqif gradwali tal-kortikosteroidje għandu jiġi bbażat fuq il-ġudizzju kliniku. It-twaqqif gradwali għandu jsehh fuq perjodu ta' mill-inqas xahar. Żidiet f'LFTs matul it-twaqqif gradwali jistgħu jiġu kkontrollati b'żieda fid-doża tal-kortikosteroidje u twaqqif gradwali aktar bil-mod.

Għal pazjenti b'żidiet sinifikanti f'LFT li jkunu refrattarji għal terapija b'kortikosteroidji, iż-żieda ta' sustanza immunosoppressiva alternattiva mal-kors tal-kortikosteroidje tista' tiġi kkunsidrata. Fil-provi kliniċi, mycophenolate mofetil intuża f'pazjenti mingħajr rispons għal terapija b'kortikosteroidji, jew li kellhom żieda f'LFT matul it-twaqqif gradwali tal-kortikosteroidje li ma kinitx qed tirrispondi għal żieda fid-doża ta' kortikosteroidji (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal mycophenolate mofetil).

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Giet osservata epatite severa b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' epatite bħal żieda fit-transaminase u fil-bilirubina totali. Etjoloġiji infezzjużi jew relatati mal-marda għandhom jiġu esklużi.

Għal żieda ta' Grad 3 jew 4 fit-transaminase jew fil-bilirubina totali, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidji b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Għal żieda ta' Grad 2 fit-transaminase jew fil-bilirubina totali, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm. Żidiet persistenti f'dawn valuri tal-laboratorju għandhom jiġu mmanigġjati bil-kortikosteroidji b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidji, jekk ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-bidu tal-kortikosteroidji, id-doża tal-kortikosteroidji għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone u ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità

Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta wiehed jikkunsidra l-użu ta' ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab f'pazjent li jkun diġà kellu reazzjoni avversa fuq il-ġilda li tkun severa jew ta' theddida għall-ħajja b'terapija stimulatorja immuni preċedenti kontra l-kanċer).

Ipilimumab bhala monoterapija

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serja tal-ġilda li tista' tkun relatata mal-immunità. Ġew osservati każijiet rari ta' nekrolisi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis) (inkluż Sindrome ta' Steven Johnson), xi whud b'riżultat fatali. Ġew irrappurtati wkoll każijiet rari ta' Reazzjoni għal Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) fil-provi kliniċi u waqt l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

DRESS tesebixxi ruħha bhala raxx b'eosinofilja assoċjata ma' wiehed jew aktar tal-karatteristiċi li ġejjin: deni, limfodenopatiya, edema tal-wiċċ u involviment tal-organi interni (epatiċi, renali, pulmonari). DRESS tista' tkun ikkaratterizzata minn dewmien twil (minn ġimagħtejn sa tmien ġimghat) bejn l-esponiment għall-prodott mediċinali u l-bidu tal-marda.

Raxx u ħakk ikkawżati minn ipilimumab kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom ħfief jew moderati (Grad 1 jew 2) u rrispondew għal terapija sintomatika. F'pazjenti li rċievew ipilimumab 3 mg/kg waħdu fi studju MDX010-20, iż-żmien medjan għal bidu ta' reazzjonijiet avversi tal-ġilda moderati sa severi jew fatali (Grad 2-5) kien ta' 3 ġimghat (medda 0.9-16-il ġimgha) mill-bidu tat-trattament. Bil-linji gwida ta' immaniġġjar speċifikati mill-protokoll, ir-riżoluzzjoni seħhet fil-maġġoranza tal-każijiet (87%), bi żmien medjan mill-bidu sal-fejqa ta' 5 ġimghat (medda 0.6 sa 29 ġimgha).

Raxx u ħakk ikkaġunati minn ipilimumab għandhom jiġu mmaniġġjati skont is-severità. Pazjenti b'raxx minn ħafif sa moderat (Grad 1 jew 2), jistgħu jibqgħu fuq it-terapija b'ipilimumab bi trattament sintomatiku (eż. antistamini). Għal raxx minn ħafif sa moderat jew ħakk ħafif li jippersisti għal minn ġimgha sa ġimagħtejn u li ma jitjiebx b'kortikosteroidi topikali, għandha tinbeda terapija b'kortikosteroidi orali (eż. prednisone 1 mg/kg darba kuljum jew ekwivalenti).

Għal pazjenti b'raxx sever tal-ġilda (Grad 3), id-doża skedata ta' ipilimumab għandha tinzamm. Jekk is-sintomi inizzjali jitjiebu għal ħfief (Grad 1) jew ifiequ, it-terapija b' ipilimumab tista' titkompla (ara sezzjoni 4.2).

Ipilimumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'raxx sever ħafna (Grad 4) jew ħakk sever (Grad 3) (ara sezzjoni 4.2), u għandha tinbeda minnufih terapija b'doża għolja sistemika ta' kortikosteroidi għol-vina (eż. methylprednisolone 2 mg/kg/kuljum). Għaladarba r-raxx jew il-ħakk jiġu kkontrollati, il-bidu tat-twaqqif gradwali tal-kortikosteroidi għandu jiġi bbażat fuq il-ġudizzju kliniku. It-twaqqif gradwali għandu jsehh fuq perjodu ta' mill-inqas xahar.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Ġie osservat raxx sever b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm għal raxx ta' Grad 3 u għandu jitwaqqaf għal raxx ta' Grad 4. Raxx sever għandu jiġi mmaniġġjat b'kortikosteroidi ta' doża għolja b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN, xi whud minnhom b'riżultat fatali. Jekk jidhru sintomi jew sinjali ta' SJS jew TEN, it-trattament b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi riferut għal unità speċjalista għal valutazzjoni u trattament. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab, huwa rrakkomandat twaqqif permanenti tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet newroloġiċi relatati mal-immunità

Ipilimumab bhala monoterapija

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji relatati mal-immunità. Sindromu fatali ta' Guillain-Barré ġie rrapportat fil-provi kliniċi. Sintomi bħal ta' mijastenja gravis ġew irrappurtati wkoll (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jista' jkollhom dgħufija fil-muskoli. Newropatiya sensorjali tista' ssehh ukoll.

Newropatija mhux spjegabbli tal-moviment, dgħufija fil-muskoli, jew newropatija sensorjali li ddum > 4 ijiem għandhom jiġu evalwati, u l-kawżi mhux infjammatorji bħal progressjoni tal-marda, infezzjonijiet, sindromi metabolici u mediċini li jingħataw fl-istess hin għandhom jiġu esklużi. Għal pazjenti b'newropatija moderata (Grad 2) (tal-moviment bi jew mingħajr dik sensorjali) li x'aktarx tkun relatata ma' ipilimumab, id-doża skedata għandha tinżamm. Jekk is-sintomi newroloġici jfiequ għal-linja bażi, il-pazjent jista' jkompli b' ipilimumab (ara sezzjoni 4.2).

Ipilimumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'newropatija sensorjali severa (Grad 3 jew 4) li hi ssuspettata li tkun relatata ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati skont il-linji gwidi istituzzjonali għall-immaniġġjar ta' newropatija sensorja, u l-ġhoti ta' kortikosteroidi ġol-vini (eż. methylprednisolone 2 mg/kg/kuljum) għandu jinbeda minnufih.

Sinjali progressivi ta' newropatija tal-moviment iridu jiġu kkunsidrati bħala li huma relatati mal-immunità u jiġu mmaniġġjati kif suppost. Ipilimumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'newropatija severa tal-moviment (Grad 3 jew 4) irrispettivament mill-kawża tagħha (ara sezzjoni 4.2).

Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi relatata mal-immunità

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Gew osservati nefrite u disfunzjoni tal-kliwi severa b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' nefrite jew disfunzjoni tal-kliwi. Hafna mill-pazjenti jkollhom żidiet asintomatiċi fil-kreatinina fis-seru. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal zieda fil-kreatinina fis-seru ta' Grad 4, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone.

Għal zieda fil-kreatinina fis-seru ta' Grad 2 jew 3, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jtkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-bidu tal-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone u ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Endokrinopatija relatata mal-immunità

Ipilimumab bħala monoterapija

Ipilimumab jista' jikkawża infjammazzjoni tal-organi tas-sistema endokrinali, li jimmanifesta ruħu bħala ipofiziċe, ipopitwitarizmu, insuffiċjenza adrenali, ipotiroidizmu, dijabete mellitus u ketoacidożi diabetika tat-Tip 1 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8), u l-pazjenti jista' jkollhom sintomi mhux speċifiċi, li jistgħu jixbhu lil kawżi oħrajn bħal metastasi fil-moħħ jew mard eżistenti. Il-preżentazzjoni klinika l-aktar komuni tinkludi wġiġh ta' ras u għeja. Is-sintomi jistgħu jinkludu wkoll difetti fil-kamp viżiv, tibdil fl-imġiba, disturbi fl-elettroliti, u pressjoni baxxa. Kriżi adrenali bħala kawża tas-sintomi tal-pazjent għandha tiġi eskluża. L-esperjenza klinika b'endokrinopatija assoċjata ma' ipilimumab hi limitata.

F'pazjenti li rċievu ipilimumab 3 mg/kg wahdu fi studju MDX010-20, iż-żmien għal bidu ta' endokrinopatija moderata sa severa relatata mal-immunità (Grad 2-4) varja minn 7 sa kważi 20 ġimgħa mill-bidu tat-trattament. Endokrinopatija relatata mal-immunità osservata fil-provi kliniċi, ġeneralment ġiet ikkontrollata b'terapija immunosuppressiva u b'terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni.

Jekk ikun hemm kwalunkwe sinjal ta' kriżi adrenali bħal deidrazzjoni severa, pressjoni baxxa, jew xokk, l-ġhoti immedjat ta' kortikosteroidi ġol-vina flimkien ma' attività mineralokortikoidi hi rakkomandata, u l-pazjent għandu jiġi evalwat għall-preżenza ta' sepsis jew infezzjonijiet. Jekk ikun

hemm sinjali ta' insuffiċjenza adrenali iżda l-pazjent ma jkunx fi kriżi adrenali, għandhom jiġu kkunsidrati investigazzjonijiet addizzjonali, li jinkludu evalwazzjoni fil-laboratorju u tal-immaġni. L-evalwazzjoni tar-riżultati tal-laboratorju biex tiġi evalwata l-funzjoni endokrinali tista' titwettaq qabel ma tinbeda t-terapija bil-kortikosteroidi. Jekk l-immaġni tal-pitwitarja jew it-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni endokrinali jkunu anormali, kors qasir ta' terapija b'doża għolja ta' kortikosteroidi (eż. dexamethasone 4 mg kull 6 sigħat jew ekwivalenti) hu rrakkomandat biex jittratta l-infjammazzjoni tal-glandola affettwata, u d-doża skedata ta' ipilimumab għandha tinżamm (ara sezzjoni 4.2). Bħalissa mhux magħruf jekk it-trattament bil-kortikosteroidi treġġax lura d-disfunzjoni tal-glandola. Għandha wkoll tinbeda sostituzzjoni adattata tal-ormoni. Terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-ormoni tista' tkun meħtieġa.

Għal dijabete sintomatika, ipilimumab għandu jitwaqqaf, u s-sostituzzjoni tal-insulina għandha tinbeda skont il-meħtieġa. Il-monitoraġġ taz-zokkor fid-demem għandu jkompli biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża sostituzzjoni xierqa tal-insulina. Ipilimumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal dijabete ta' periklu għall-ħajja.

Ġaladarba s-sintomi jew l-anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju jiġu kkontrollati, u titjib globali fil-kundizzjoni tal-pazjent ikun evidenti, it-trattament b' ipilimumab tista' titkompla u l-bidu tat-twaqqif gradwali tal-kortikosteroidi għandu jiġi bbażat fuq il-gudizzju kliniku. It-twaqqif gradwali għandu jseħh fuq perjodu ta' mill-inqas xahar.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Gew osservati endokrinopatiji severi, inkluż ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja), ipofizite (inkluż ipopitwitarizmu), dijabete mellitus, u ketoacidożi dijabetika b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali kliniċi u sintomi ta' endokrinopatiji u għal ipergliċemija u tibdil fil-funzjoni tat-tirojdi (fil-bidu tat-trattament, perjodikament waqt it-trattament, u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika). Il-pazjenti jista' jkollhom għeja, uġiġh ta' ras, tibdil fl-istatus mentali, uġiġh addominali, tendenzi mhux tas-soltu tal-musrana, u ipotensjoni, jew sintomi mhux speċifiċi li jistgħu jixbhu kawżi oħra bħal metastazi tal-moħħ jew marda sottostanti. Sakemm ma tkunx giet identifikata etjoloġija alternattiva, is-sinjali jew sintomi tal-endokrinopatiji għandhom jitqiesu bħala relatati mal-immunità.

Għal ipotirojdiżmu sintomatiku, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojdi skont kif ikun meħtieġ. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm u għandha tinbeda medikazzjoni kontra t-tirojdi skont kif ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm suspett ta' infjammazzjoni akuta tat-tirojdi għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi, jekk ikun hemm bżonn. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojdi għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni. Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal ipertirojdiżmu jew ipotirojdiżmu ta' periklu għall-ħajja.

Għal insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm, u għandha tinbeda sostituzzjoni ta' kortikosteroidi fiżjoloġika kif meħtieġ, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal insuffiċjenza adrenali severa (Grad 3) jew ta' periklu għall-ħajja (Grad 4). Il-monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli tal-ormoni għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-kortikosteroidi.

Għal ipofizite sintomatika ta' Grad 2 jew 3, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni skont kif ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm suspett ta' infjammazzjoni akuta tal-glandola pitwitarja, għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għal methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi, jekk ikun hemm bżonn. Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal ipofizite ta'

periklu għall-ħajja (Grad 4). Il-monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli tal-ormoni għandu jtkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni.

Għal dijabete sintomatika, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-insulina skont kif ikun meħtieġ. Il-monitoraġġ taz-zokkor fid-demm għandu jtkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-insulina. Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal dijabete ta' periklu għall-ħajja.

Reazzjoni għall-infużjoni

Ipilimumab bħala monoterapija jew flimkien ma' nivolumab

Ġew irrappurtati diversi reazzjonijiet għall-infużjoni fil-provi kliniċi ta' ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni għall-infużjoni severa jew ta' periklu għall-ħajja, l-infużjoni ta' ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandha titwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa. Pazjenti b'reazzjoni għall-infużjoni hafifa jew moderata jistgħu jirċievu ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab b'monitoraġġ mill-qrib u użu ta' premedikazzjoni skont il-linji gwida tat-trattament lokali għall-profilassi ta' reazzjonijiet għall-infużjoni.

Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mal-immunità

Ipilimumab bħala monoterapija

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li huma ssuspettati li huma relatati mal-immunità, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b' ipilimumab 3 mg/kg mogħti wahdu fi studju MDX010-20: uveite, eosinofilija, zieda f'lipase, u glomerulonefrite. Flimkien ma' dan, irrite, anemija emolitika, żidiet f'amylase, insuffiċjenza ta' diversi organi, u pnemonite ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b' ipilimumab 3 mg/kg + tilqima b'gp100 peptide fi studju MDX010-20. Każijiet tas-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, stakkament retinali serju u ċistite mhux infettiva ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Jekk ikunu severi (Grad 3 jew 4), dawn ir-reazzjonijiet jista' jkollhom bżonn ta' doża għolja sistemika immedjata ta' terapija b'kortikosteroidi u t-twaqqif ta' ipilimumab (ara sezzjoni 4.2). Għal uveite relatata ma' ipilimumab, irrite, stakkament retinali serju jew episklerite, qtar tal-ghajnejn kortikosteroidi topiċi għandhom jiġu kkunsidrati skont kif ikun indikat medikament. Telf temporanju fil-vista ġie rrapportat f'pazjenti b'infjammazzjonijiet okulari relatati ma' ipilimumab.

Ġie rrapportat riġett ta' trapjant ta' organu solidu fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'ipilimumab. It-trattament b'ipilimumab jista' jżid ir-riskju ta' riġett f'persuni li jirċievu trapjant ta' organu solidu. Il-benefiċċju tat-trattament b'ipilimumab kontra r-riskju ta' riġett ta' organu possibbli għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-pazjenti.

Ipilimumab bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' inibitur tal-PD-1 jew tal-PD-L1

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (Haemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) ġiet osservata b'ipilimumab bħala monoterapija u ipilimumab meħud flimkien ma' inibitur ta' PD-1 jew PD-L1 (inkluż b' nivolumab). Għandha tittiehed attenzjoni meta ipilimumab jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' inibitur ta' PD-1 jew PD-L1. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' inibitur ta' PD-1 jew PD-L1 għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda t-trattament għall-HLH.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Fil-provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin relatati mal-immunità ġew irrappurtati f'inqas minn 1% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw trattament b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab b'dożi u b'tipi ta' tumuri differenti: pankreatite, uveite, demajlinazzjoni, newropatija awtoimmuni (inkluż paresi tan-nerv tal-wiċċ u tal-abducens), is-sindrome ta' Guillain-Barré, mijastenja gravis, is-sindrome mijasteniku, meningite asettika, enċefalite, gastrite, sarkojdozi, duwodenite, mijożite, mijokardite, rabdomajoliżi, u majelite. Każijiet tas-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, stakkament retinali serju, u ċistite mhux infettiva ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq (ara s-sezzjonijiet 4.2

u 4.8). Telf temporanju fil-vista gie rrapportat f'pazjenti b'infjammazzjonijiet okulari relatati ma' ipilimumab.

Għal reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità suspettati, għandha ssir evalwazzjoni adegwata sabiex tiġi kkonfermata etjoloġija jew jiġu esklużi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi. Meta jkun hemm titjib, ipilimumab flimkien ma' nivolumab jista' jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità severa li sseħħ u għal kwalunke reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' periklu għall-ħajja.

Ġew irrappurtati każijiet ta' mijotossicità (mijożite, mijokardite u rabdomijoloži), b'xi whud b'riżultat fatali b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi ta' mijotossicità, għandu jiġi implimentat monitoraġġ mill-qrib, u l-pazjent għandu jiġi riferut għand speċjalista għal valutazzjoni u trattament mingħajr dewmien. Abbażi tas-severità tal-miotossicità, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jinżamm jew jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.2), u għandu jinbeda trattament xieraq.

Id-dijanjożi ta' mijokardite teħtieġ indiċi kbir ta' suspett. Pazjenti b'sintomi kardijaċi jew b'sintomi kardjo-pulmonari għandhom jiġu evalwati għal mijokardite potenzjali. Jekk ikun hemm suspett ta' mijokardite, għandha tinbeda fil-pront doża għolja ta' steroidi (prednisone 1 sa 2 mg/kg/kuljum jew methylprednisolone 1 sa 2 mg/kg/kuljum) u għandha tinbeda konsultazzjoni kardjoloġika fil-pront b'workup dijanjostiku skont il-linji gwidi kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjożi ta' mijokardite, ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab għandu ma jingħatax jew għandu jitwaqqaf għal kollox (ara s-sezzjoni 4.2).

Prekawzzjonijiet speċifiċi għall-marda

Melanoma

Pazjenti b'melanoma okulari, b'melanoma primarja tas-CNS u b'metastasi attiva tal-moħħ ma ġewx inklużi fil-prova MDX010-20 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'melanoma okulari ma ġewx inklużi fil-prova klinika CA184-169. Madankollu, pazjenti b'metastazi fil-moħħ ġew inklużi f'dan l-istudju, jekk ma kellhomx sintomi newroloġiċi relatati mal-leżjonijiet metastatiċi fil-moħħ u jekk dawn ma kinux jeħtieġu jew ma rċievewx terapija b'kortikosteroidi sistemika fl-10 ijiem qabel il-bidu ta' terapija b'ipilimumab (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'melanoma okulari, b'metastasi attiva tal-moħħ u b'terapija preċedenti b'ipilimumab ma ġewx inklużi fil-prova pedjatrika CA184070 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'melanoma okulari, b'metastasi attiva tal-moħħ u b'terapija preċedenti b'aġenti mmirati CTLA-4, PD-1, PD-L1 jew CD137 ma ġewx inklużi fil-prova pedjatrika CA184178 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , b'metastasijiet attivi fil-moħħ jew mard awtoimmuni, u pazjenti li kienu qegħdin jirċievu immunosoppressanti sistemiċi qabel ma daħlu fl-istudju ġew esklużi mill-provi kliniċi ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab. Pazjenti b'melanoma okulari/uveali ġew esklużi mill-provi kliniċi tal-melanoma. Fin-nuqqas tad-dejta, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u tar-riskju potenzjali fuq bażi indiwidwali.

Relattiva għal monoterapija b'nivolumab, zieda fil-PFS għall-kombinazzjoni ta' ipilimumab ma' nivolumab hija stabbilita biss f'pazjenti b'espressjoni baxxa ta' PD-L1 tat-tumur. It-titjib fl-OS kien simili bejn ipilimumab ma' nivolumab u monoterapija b'nivolumab f'pazjenti b'espressjoni għolja ta' PD-L1 tat-tumur (PD-L1 $\geq 1\%$). Qabel il-bidu tat-trattament bil-kombinazzjoni, it-tobba huma rrakkomandati li jevalwaw bir-reqqa l-pazjent indiwidwali u l-karatteristiċi tat-tumur, filwaqt li jikkunsidraw il-benefiċċji osservati u t-tossicità tal-kombinazzjoni relattiva għal monoterapija b'nivolumab (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Użu ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab f'pazjenti b'melanoma b'marda li tipprograssa malajr.

It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu mdewwem ta' ipilimumab flimkien ma' effett ta' nivolumab qabel il-bidu tat-trattament f'pazjenti b'marda li tipprograssa malajr (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi

Pazjenti b'xi storja ta' kundizzjonijiet konkorrenti b'hal metastasi fil-moħħ, mard awtoimmuni attiv, jew b'kundizzjonijiet mediċi li jirrikjedu immunosoppressjoni sistemika kienu esklużi mill-provi kliniċi ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar

Pazjenti b'marda awtoimmuni attiva, mard interstizjali tal-pulmun sintomatiku, kundizzjonijiet mediċi li jehtiegu immunosoppressjoni sistemika, metastasi fil-moħħ attivi (mhux ittrattati), li rċivew trattament sistemiku preċedenti għal marda avvanzata, jew li kellhom mutazzjonijiet EGFR sensitizzanti jew translokazzjonijiet ALK ġew esklużi mill-prova pivotali fit-trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Hemm *dejta* limitata disponibbli f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena) (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, ipilimumab flimkien ma' nivolumab u l-kimoterapija għandu jintuża b'kawtela wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Mesoteljoma plewrali malinna

Pazjenti b'mesoteljoma peritoneali primittiva, perikardijaka, tat-testikoli, jew vaġinali tunika, mard interstizjali tal-pulmun, mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jirrikjedu immunosoppressjoni sistemika, u metastazi tal-moħħ (sakemm ma titneħħiex b'intervent kirurġiku jew tiġi ttrattata b'radjoterapija stereotassika u ebda evoluzzjoni fi żmien 3 xhur qabel l-inklużjoni fl-istudju) ġew esklużi mill-prova pivotali fit-trattament tal-ewwel linja ta' MPM (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kanċer kolorettali dMMR jew MSI-H

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni tal-linja bażi ta' ≥ 2 , metastasi fil-moħħ attiva jew metastasi leptomeningeali, mard awtoimmuni attiv jew kundizzjonijiet mediċi li jehtiegu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-prova klinika f'CRC metastatiku dMMR jew MSI-H (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, ipilimumab flimkien ma' nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , kwalunkwe storja medika ta' metastasi tal-moħħ fl-istess żmien, mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jkun jehtiegu immunosoppressjoni sistemika, jew riskju għoli ta' ħruġ ta' demm jew fistla minhabba invazjoni evidenti tat-tumur fl-organi biswit it-tumur esofagali kienu esklużi mill-prova klinika f'OSCC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1) Fin-nuqqas ta' *data*, ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Fil-prova ta' OSCC tal-ewwel għażla, kien osservat numru ogħla ta' mwiet f'4 xhur b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab meta mqabbel mal-kimoterapija. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu ttardjat ta' effett ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab qabel il-bidu tat-trattament f'pazjenti b'karatteristiċi pronjoſtiċi baxxi u/jew mard aggressiv (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma epatoċellulari

Il-pazjenti li kellhom punteġġ tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ≥ 2 , trapjant tal-fwied preċedenti, mard tal-fwied Child-Pugh C, storja ta' metastasi fil-moħħ konkorrenti, storja ta' enċefalopatija epatika (fi żmien 12-il xahar mir-randomizzazzjoni), axxite klinikament sinifikanti, infezzjoni bl-HIV, jew koinfezzjoni attiva bil-virus tal-epatite B (HBV) u l-virus tal-epatite C (HCV) jew HBV u l-virus tal-epatite D (HDV), mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li kienu

jehtiegu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju kliniku f'HCC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'HCC b'Child-Pugh B. Fin-nuqqas ta' *data*, ipilimumab flimkien ma' nivolumab segwit b'nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

F'HCC, ġie osservat numru oghla ta' mwiet fi żmien 6 xhur b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbel ma' lenvatinib jew sorafenib. Riskju oghla ta' mewt jista' jkun assoċjat ma' karatteristiċi pronjostiċi batuti. It-tobba għandhom iqisu dan ir-riskju qabel ma jibdew it-trattament b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab f'pazjenti b'karatteristiċi pronjostiċi batuti.

Pazjenti b'marda awtoimmuni

Pazjenti bi storja ta' mard awtoimmuni (għajr vitiligo u b'defiċjenzi endokrinali kkontrollati b'mod adegwat bhall-ipotiroidiżmu), inkludjati li jehtiegu terapija immunosoppressiva sistemika għal mard awtoimmuni attiv li kien jeżisti minn qabel jew għall-manutenzjoni ta' graft ta' trapjant ta' organu, ma ġewx evalwati fil-provi kliniċi. Ipilimumab hu potenzjatur taċ-ċelluli T li jattiva r-rispons immuni (ara sezzjoni 5.1) u jista' jinterferixxi mat-terapija immunosoppressiva, li jirriżulta f'aggravament tal-marda eżistenti jew żieda fir-rifjut tat-trapjant. Ipilimumab għandu jiġi evitat f'pazjenti b'mard awtoimmuni attiv u sever fejn attivazzjoni immunitarja ulterjuri hi potenzjalment ta' periklu imminenti għall-ħajja. F'pazjenti oħrajn bi storja ta' mard awtoimmuni, ipilimumab għandu jintuża b'kawtela wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tar-riskju-benefiċċju potenzjali fuq bażi individwali.

Pazjenti li qegħdin fuq dieta kkontrollata tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 23 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 ml u 92 mg sodium f'kull kunjett ta' 40 ml, rispettivament ekwivalenti għal 1.15 % u 4.60 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Dan għandu jkun ikkunsidrat meta pazjenti li jkunu qegħdin fuq dieta kkontrollata tas-sodium jiġu ttrattati.

L-għoti fl-istess ħin ma' vemurafenib

Fi prova ta' Fażi 1, żidiet asintomatiċi ta' grad 3 fit-transaminases (ALT/AST > 5 x ULN) u bilirubina (bilirubina totali > 3 x ULN) kienu rrapportati bl-għoti fl-istess ħin ta' ipilimumab (3 mg/kg) u vemurafenib (960 mg BID jew 720 mg BID). Abbażi ta' din id-*dejta* preliminarja, l-għoti fl-istess ħin ta' ipilimumab u vemurafenib mhux rakkomandat.

L-għoti sekwenzjali ma' vemurafenib

Fi prova ta' Fażi 2, it-trattament sekwenzjali ma' vemurafenib segwita minn 10 mg/kg ipilimumab f'pazjenti b'melanoma metastatika ta' mutazzjoni BRAF uriet incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi tal-ġilda ta' Grad 3+ milli b'ipilimumab waħdu. Għandha tintuża l-kawtela meta ipilimumab jingħata wara vemurafenib.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm disponibbli *dejta* limitata iżda mhux għal terminu twil dwar is-sigurtà, tal-użu ta' ipilimumab f'adolesxenti li għandhom 12-il sena jew aktar.

Hemm biss *dejta* limitata ħafna disponibbli fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena. Għalhekk, ipilimumab m'għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena.

Qabel ma jibdew it-trattament bil-monoterapija ta' ipilimumab fl-adolesxenti minn 12-il sena 'il fuq, it-tobba huma avżati biex jevalwaw bir-reqqa lill-pazjent individwali, billi jqisu d-*dejta* limitata disponibbli, il-benefiċċji osservati u t-tossiċità tal-monoterapija ta' ipilimumab fil-popolazzjoni pedjatrika (ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ipilimumab hu antikorp monoklonali uman li ma jgix metabolizzat mill-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs) jew enzimi oħra li jimmetabolizzaw il-mediċina.

Studju ta' interazzjoni ta' mediċini fl-adulti ta' ipilimumab mogħti waħdu u f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (dacarbazine jew paclitaxel/carboplatin) sar billi evalwa l-interazzjoni ma' isoenzimi ta' CYP (b'mod partikulari CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, u CYP3A4) f'pazjenti b'melanoma avvanzata li ma kinux esposti għat-trattament. Ma giet osservata l-ebda interazzjoni bejn mediċina u oħra li hija klinikament rilevanti bejn ipilimumab u paclitaxel/carboplatin, dacarbazine jew il-metabolit tiegħu, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Forom oħra ta' interazzjoni

Kortikosteroidi

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi, qabel ma jinbeda ipilimumab, għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' ipilimumab. Madankollu, kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara li jinbeda ipilimumab biex jittrattaw reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità. L-użu ta' kortikosteroidi sistemici wara li jinbeda t-trattament b' ipilimumab ma jidherx li jindebolixxi l-effikaċja ta' ipilimumab.

Antikoagulant

L-użu ta' antikoagulant huwa magħruf li jżid ir-riskju ta' emorraġġja gastrointestinali. Minhabba li l-emorraġġja gastrointestinali hija reazzjoni avversa ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8), pazjenti li jehtiegu terapija konkomitanti b'antikoagulant għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *dejta* dwar l-użu ta' ipilimumab f'nisa tqal. Studji tar-riproduzzjoni fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). IgG1 uman jaqsam l-ostaklu tal-plaċenta. Ir-riskju potenzjali tat-trattament għall-fetu li jkun qiegħed jiżviluppa mhuwiex magħruf. YERVOY mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhuwiex jużaw kontraċettivi effettivi, hliet jekk il-benefiċċju kliniku jgħleb ir-riskju potenzjali.

Treddigh

Ipilimumab intwera li huwa preżenti f'livelli baxxi ħafna fil-ħalib minn xadini cynomolgus ittrattati waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk ipilimumab jgix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Is-sekrezzjoni ta' IgGs fil-ħalib uman huwa ġeneralment limitat u IgGs għandhom bijodisponibbiltà orali baxxa. Espożizzjoni sistemika sinifikanti tat-trabi mhijiex mistennija u l-ebda effett fuq it-tarbija tat-twelid/tfal zgħar mhu mistenni. Madankollu, minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi fi trabi li jkunu qegħdin jinfatmu, għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew għandhiex titwaqqaf it-trattament b'YERVOY, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għall-wild u l-benefiċċju ta' trattament b'YERVOY għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji biex jevalwaw l-effett ta' ipilimumab fuq il-fertilità. Għalhekk, l-effett ta' ipilimumab fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

YERVOY għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali, bħall-gheja (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw kawtela meta jkunu qed isuqu jew iħaddmu makkinarju sakemm ikunu ċerti li ipilimumab ma jaffettwawhomx b'mod negattiv.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ipilimumab bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.2)

a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ipilimumab ingħata lil madwar 10 000 pazjent fi programm kliniku li evalwa l-użu tiegħu ma' doži differenti u tipi varji ta' tumuri. Sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor, id-*dejta* ta' hawn taht tirrifletti l-espożizzjoni għal ipilimumab f' doża ta' 3 mg/kg fi provi kliniċi dwar melanoma. Fl-istudju ta' Fażi 3 MDX010-20, (ara sezzjoni 5.1), il-pazjenti rċievew medjan ta' 4 doži (medda 1-4).

Ipilimumab hu assoċjat b'mod l-iktar komuni ma' reazzjonijiet avversi li jirriżultaw minn żieda fl-attività immuni jew attività immuni eċċessiva. Il-biċċa l-kbira minnhom, inklużi reazzjonijiet severi, fiequ wara li nbdiet terapija medika xierqa jew meta twaqqaf ipilimumab (ara sezzjoni 4.4 għal immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità).

F'pazjenti li rċievew 3 mg/kg ta' ipilimumab waħda fl-istudju MDX010-20, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti ($\geq 10\%$ tal-pazjenti) kienu dijarea, raxx, ħakk, gheja, nawseja, rimettar, nuqqas t'aptit, u wġiġħ addominali. Il-maġġoranza kienu minn ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2). It-terapija b'*Ipilimumab* twaqqfet minhabba reazzjonijiet avversi f' 10% tal-pazjenti.

b. Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'melanoma avvanzata li kienu ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg fil-provi kliniċi (n = 767) u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprezentati f'Tabella 6.

Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*dejta* disponibbli ta' wara t-tqegħid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji. Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità f'pazjenti pożittivi għal HLA-A2*0201 li rċievew ipilimumab fi studju MDX010-20 kienu simili għal daww osservati fil-programm kliniku ġenerali.

Il-profil tas-sigurtà ta' ipilimumab 3 mg/kg f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kemoterapija qabel miġburin tul provi kliniċi ta' Fażi 2 u 3 (N = 75; ittrattati), f'pazjenti li qatt ma ħadu t-trattament qabel f'żewġ studji ta' osservazzjoni retrospettivi (N = 273 u N = 157), u f'CA184-169 (N = 362) kien simili għal dak f'melanoma avvanzata ttrattata preċedement.

Id-*dejta* tas-sigurtà għal pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika, ittrattata b'ipilimumab (3 mg/kg, b'follow-up minimu ta' 3 snin) u miktubin fi studju multi-nazzjonali, prospettiv, osservazzjonali CA184143 (N = 1 151) kienet simili għal dak li ġie rrapportat fi provi kliniċi ta' ipilimumab għal melanoma avvanzata.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'melanoma avvanzata ttrattati b' ipilimumab 3 mg/kg^a

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	sepsis ^b , infazzjoni fl-apparat urinarju, infazzjoni tal-apparat respiratorju
Mhux komuni	xokk settiku ^b , pnemonja
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
Komuni	uġiġħ tat-tumur
Mhux komuni	sindrome paraneoplastiku
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	anemija, limfopenija, tromboċitopenija, newtropenija
Mhux komuni	anemija emolitika ^b , eosinofilija
Mhux magħruf	limfoistjoċitozi emofagoċitikaistjoċitozi ematofaġika ^e
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva
Rari ħafna	reazzjoni anafilattika
Mhux magħruf	riġett ta' trapjant ta' organu solidu ^e
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	ipopitwitarizmu (inkluz ipofizite) ^c , ipotirojdiżmu ^c
Mhux komuni	insuffiċjenza adrenali ^c , insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja ^d , ipertirojdiżmu ^c , ipogonadiżmu
Rari	tirojdite awtoimmuni ^d , tirojdite ^d
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	nuqqas t'aptit
Komuni	deidratazzjoni, ipokalemija, tnaqqas fil-piż, iponatremija
Mhux komuni	alkalozi, ipofosfatemija, sindrome ta' lisi ta' tumur, ipokalcemija ^d
Rari	dijabete mellitus tat-tip 1 (li tinkludi ketoacidozi dijabetika) ^h
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	stat ta' konfużjoni, dipressjoni
Mhux komuni	tibdil fl-istat mentali, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	newropatija sensorjali periferali, sturdament, uġiġħ ta' ras, letargija, newropatija kranjali, edema fil-moħħ, newropatija periferali
Mhux komuni	Sindrome ta' Guillain-Barré ^{b,c} , meningite (asettika), newropatija ċentrali awtoimmuni (enċefalite) ^d , sinkope, atassija, roġħda, mijoklonus, disartrija
Rari	mijastenja gravis ^d
Mhux magħruf	majelite
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni	vista mċajpra, uġiġħ fl-għajnejn
Mhux komuni	uveite ^c , emorraġija fil-vitreous, irite ^c , edema tal-għajnejn ^d , blefarite ^d , tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista, thoss li għandek il-frak f'għajnejk, konguntivite
Rari	is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada ^e , stakkament retinali serju
Disturbi fil-qalb	
Komuni	aritmija, fibrillazzjoni atrijali
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni baxxa, fwawar, fwawar jaħarqu
Mhux komuni	vaskulite, anġjopatija ^b , iskemija periferali, pressjoni ortostatika baxxa
Rari	arterite temporali ^d

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	qtuġh ta' nifs, sogħla, rinite allergika
Mhux komuni	insuffiċjenza respiratorja, sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta ^b , infiltrazzjoni fil-pulmun, edema pulmonari, pnemonite
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dijarea ^c , rimettar, nawseja, stitikezza, uġiġh addominali
Komuni	emorraġġja gastrointestinali, kolite ^{b,c} , mard tar-rifluss gastroesofagali, infjammazzjoni mukosali ^d , gastroenterite, stomatite
Mhux komuni	perforazzjoni gastrointestinali ^{b,c} , perforazzjoni tal-musrana l-kbira ^{b,c} , perforazzjoni intestinali ^{b,c} , peritonite ^b , divertikulite, pankreatite, enterokolite, ulċera gastrika, ulċera fil-musrana l-kbira, esofaġite, ileus ^d , proktite ^d
Rari	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	funzjoni anormali tal-fwied
Mhux komuni	insuffiċjenza tal-fwied ^{b,c} , epatite, epatomegalija, suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	raxx ^c , ħakk ^c
Komuni	dermatite, eritema, vitiligo, urtikarja, ekżema ^d , alopeċja, għaraq matul il-lejl, ġilda xotta
Mhux komuni	nekroli epidermali tossika ^{b,c} , vaskulite lewkoċitoklastika, il-ġilda titqaxxar, tibdil fil-kulur tax-xagħar ^d
Rari	eritema multiforme ^d , psorjażi ^d , Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) ^d
Mhux magħruf	pemfigojd
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġh muskoluskelettriku ^f
Komuni	artralġja, mijalġja, spażmi fil-muskoli, artrite
Mhux komuni	polimijalġja reumatika, mijożite ^d , dgħufija muskulari ^d
Rari	polimijożite ^d
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni	insuffiċjenza tal-kliewi ^b
Mhux komuni	glomerulonefrite ^c , nefrite awtoimmuni ^d , aċidożi tubulari tal-kliewi, ematurja ^d , ċistite mhux infettiva ^g , proteinurja ^d
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	amenorrea
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	għeja, reazzjoni fil-post tal-injezzjoni, deni, edema, uġiġh
Komuni	tertir ta' bard, astenja, mard simili għall-influwenza ^d
Mhux komuni	insuffiċjenza ta' diversi organi ^{b,c} , sindromu sistemiku ta' rispons infjammatorju ^d , reazzjoni marbuta mal-infużjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda f'alanine aminotransferase ^c , żieda f'aspartate aminotransferase ^c , alkaline phosphatase fid-demmm miżjud ^d , żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda f'lipase ^c ,
Mhux komuni	gamma-glutamyltransferase miżjud ^d , żieda tal-kreatinina fid-demmm, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm, tnaqqis ta' kortisol fid-demmm, tnaqqis ta' corticotrophin fid-demmm, żieda ta' amylase fid-demmm ^c , antikorp antinukleari pożittiv ^d , tnaqqis tat-testosterone fid-demmm
Rari	ormon li jstimula t-tirojde mnaqqas ^d , thyroxine imnaqqas ^d , prolaktin anormali fid-demmm ^d

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati f' Tabella 6 jistgħu ma jkunux attribwibbli bis-shih għal ipilimumab, iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti.

^a Il-frekwenzi huma bbażati fuq *dejta* miġbura minn 9 provi kliniċi li jinvestigaw doża ta' ipilimumab 3 mg/kg f' melanoma.

^b Tinkludi riżultat fatali.

- ^c Informazzjoni addizzjonali dwar dawn ir-reazzjonijiet avversi potenzjalment infjammatorji qed tinghata fis-sezzjoni “Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula” u sezzjoni 4.4. *Dejta* ppreżentata f’ dawk is-sezzjonijiet primarjament tirrifletti l-esperjenza minn studju ta’ Fażi 3, MDX010-20.
- ^d *Dejta* barra mid-9 provi kliniċi li tlestew dwar il-melanoma ġiet inkluża f’ determinazzjonijiet tal-frekwenza.
- ^e Avveniment ta’ wara t-tqegħid fuq is-suq (ara wkoll sezzjoni 4.4).
- ^f Uġiġ muskuloskelettriku huwa terminu kompost li jinkludi uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-għadam, uġiġ muskuloskelettriku fis-sider, skumdità muskuloskelettrika, mijalgija, uġiġ fl-għonq, uġiġ fl-estrematajiet, u uġiġ fis-sinsla tad-dahar.
- ^g Irrappurtata fl-istudji kliniċi u fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq.
- ^h Dijabete mellitus tat-Tip 1 li tista’ tkun assoċjata ma’ ketoacidożi dijabetika

Fi provi kliniċi dwar il-melanoma ġew irrapportati reazzjonijiet avversi oħrajn li mhumiex elenkati fit-Tabella 6 f’pazjenti li rċewew dożi oħrajn (jew < jew > 3 mg/kg) ta’ ipilimumab. Dawn ir-reazzjonijiet addizzjonali seħħew bi frekwenza ta’ < 1% għajr meta nnutat mod ieħor: meningiżmu, mijokardite, effużjoni perkardjali, kardjomijopatiya, epatite awtoimmuni, eritema nodosum, pankreatite awtoimmuni, iperperitwitarizmu, ipoparatiroidiżmu, peritonite infettiva, episklerite, sklerite, il-fenomeni ta’ Raynaud, sindromi ta’ eritrodisastesiya palmar-plantar, sindrome ta’ hrug ta’ cytokines, sarkojdożi, tnaqqis ta’ gonadotrophin fid-dem, lewkopenija, policitemija, limfocitożi, mijożite okulari u ipoakūzi newrosensorjali.

Il-profil tas-sigurtà globali ta’ ipilimumab 3 mg/kg fil-prova klinika CA184-169 (N = 362) kien konsistenti ma’ dak stabbilit għal ipilimumab f’pazjenti ttrattati għal melanoma avvanzata.

Ipilimumab flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha) (ara sezzjoni 4.2)

a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Meta ipilimumab jinghata flimkien ma’ aġenti oħra, irreferi għall-SmPC għall-aġent(i) terapewtiku/ċi l-oħra qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar il-profil tas-sigurtà tal-aġenti terapewtiċi l-oħra użati flimkien ma’ ipilimumab, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC rispettiv.

Fis-sett ta’ *data* miġbur ta’ ipilimumab mogħti flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha) fit-tipi tat-tumur kollha (n = 2 626) b’segwitu minimu li jvarja minn 6 sa 47 xahar, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti (≥ 10%) kienu għeja (47%), dijarea (35%), raxx (37%), dardir (27%), prurite (29%), uġiġ muskuloskelettriku (26%), deni (23%), tnaqqis fl-aptit (22%), sogħla (21%), uġiġ addominali (18%), rimettar (18%), stitikezza (18%), artralġija (18%), dispnea (17%), ipotiroidiżmu (16%), uġiġ ta’ ras (15%), infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju (13%), edema (13%), u sturdament (10%). L-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi ta’ Grad 3-5 kienet 66% għal ipilimumab flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), b’1.0% tar-reazzjonijiet avversi li kienu fatali attribwiti għall-medicina tal-istudju. Fost il-pazjenti ttrattati b’ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma’ nivolumab 1 mg/kg għal melanoma, għeja (62%), raxx (57%), dijarea (52%), dardir (42%), prurite (40%), deni (36%), u uġiġ ta’ ras (26%) kienu rrappurtati b’rata ta’ inċidenza ≥ 10% oghla mir-rati rrappurtati fir-rata ta’ inċidenza tas-sett ta’ *data* miġbur ta’ ipilimumab flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha). Fost il-pazjenti ttrattati b’ipilimumab 1 mg/kg flimkien ma’ nivolumab 360 mg u kimoterapija għal NSCLC, anemija (32%) u newtrogenija (15%) kienu rrappurtati b’rata ta’ inċidenza ≥ 10% oghla mir-rati rrappurtati fir-rata ta’ inċidenza tas-sett ta’ *data* miġbur ta’ ipilimumab flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha).

b. Sommarju tabulat ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati fis-sett tad-dejta miġbur għal pazjenti ttrattati b’ipilimumab flimkien ma’ nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha) (n = 2 626), u minn wara t-tqegħid fis-suq huma ppreżentati f’ Tabella 7. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema ta’ klassifika tal-organi tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari hafna (< 1/10 000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*dejta* disponibbli ta’ wara t-tqegħid fis-suq). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati mill-aktar serji segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' agenti terapewtiċi ohra

Flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew minghajrha)	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Komuni	pulmonite, bronkite, konguntivite
Rari	meningite asettika
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	anemija ^{b,i} , tromboċitopenija ^b , lewkopenija ^b , limfopenija ^b , newtrogenija ^b
Komuni	esinofilja
Mhux komuni	newtrogenija bid-deni
Mhux magħruf	limfoistjoċitozi emofagoċitika
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	reazzjoni relatata mal-infużjoni (inkluz is-sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina), ipersensittività
Rari	sarkojdozi
Mhux magħruf	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ^f
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni hafna	ipotiroidiżmu
Komuni	ipertiroidiżmu, tirojdite, insuffiċjenza adrenali, ipofiziċite, ipopitwitarizmu, dijabete mellitus
Mhux komuni	ketoaċidozi dijabetika
Rari	ipoparatiroidiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit, ipergliċemija ^b , ipogliċemija ^b
Komuni	deidratazzjoni, ipoalbuminemija, ipofosfatemija, tnaqqis fil-piż
Mhux komuni	aċidozi metabolika
Mhux magħrufa	sindrome ta' liži ta' tumur ^g
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	uġiġħ ta' ras
Komuni	sturdament, newropatija periferika
Mhux komuni	polinewropatija, paralisi tan-nerv peroneali, newropatija awtoimmuni (inkluz paresi tan-nerv tal-wiċċ u tal-abducens), enċefalite, mijastenja gravis
Rari	sindrome ta' Guillain-Barré, newrite, majelite (inkluz majelite trasversali)
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	vista mċajpra, għajn xotta
Mhux komuni	uveite, episklerite
Rari	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, stakkament retinali serju
Disturbi fil-qalb	
Komuni	takkikardija, fibrillazzjoni atrijsali
Mhux komuni	mijokardite ^a , aritmija (inkluz aritmija ventrikulari) ^a , bradikardija
Mhux magħruf	disturbi perikardijaċi ^h
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna	soghla, dispnea
Komuni	pulmonite ^a , emboliżmu pulmonari ^a , effużjoni plewrali

	Flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew minghajrha)
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dijarea, rimettar, dardir, uġiġh fl-istonku, stitikezza
Komuni	kolite ^a , pankreatite, stomatite, gastrite, ħalq xott
Mhux komuni	duwodenite
Rari	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira ^a , insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	raxx ^c , pruritu
Komuni	alopecija, vitiligo, urtikarja, ġilda xotta, eritema
Mhux komuni	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme, psorjasi, disturbi oħra tal-lichen ^j
Rari	nekroliżi epidermali tossika ^{a,d} , sklerożus tal-lichen
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġh muskuloskeletal ^e , artralġja
Komuni	spażmi fil-muskoli, dgħjufija muskolari, artrite
Mhux komuni	polimijalġija reumatika, mijopatija, mijożite (inkluż polimijożite ^a)
Rari	spondiloartropatija, sindromu ta' Sjogren, rabdomijolozi ^a
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	insuffiċjenza tal-kliewi (inkluż ħsara akuta fil-kliewi) ^a
Mhux komuni	nefrite tubulointerstizjali, nefrite
Rari	ċistite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	għeja, deni, edema (inkluż edema periferali)
Komuni	uġiġh fis-sider, uġiġh, tkexkix ta' bard
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna	żieda fl-alkaline phosphatase ^b , żieda fl-AST ^b , żieda fl-ALT ^b , żieda fil-bilirubina totali ^b , żieda fil-kreatinina ^b , żieda fl-amilażi ^b , żieda fil-lipażi ^b , iponatremija ^b , iperkalemija ^b , ipokalemija ^b , iperkalċemija ^b , ipokalċemija ^b
Komuni	ipernatremija ^b , ipermagnesemija ^b , żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde, żieda fil-gamma-glutamyltransferase

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati f'Tabella 7 jistgħu ma jkunux attribwiti bis-shiħ għal ipilimumab waħdu jew flimkien ma' aġenti terapewtiċi oħra iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew mill-prodott mediċinali li jintuża fil-kombinazzjoni.

^a Ġew irrapportati każijiet fatali fi studji kliniċi mitmuma jew li għadhom għaddejjin

^b Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorju jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi fil-kejl tal-laboratorju. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi; anormalitajiet tal-laboratorju" hawn taht.

^c Raxx huwa terminu kompost li jinkludi raxx makulopapulari, raxx eritematuż, raxx pruritiku, raxx follikulari, raxx makulari, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx pustulari, raxx papuloskwamuż, raxx veskikulari, raxx ġeneralizzat, raxx esfoljattiv, dermatite, dermatite aknieforma, dermatite allergika, dermatite atopika, dermatite bulluża, dermatite esfoljattiva, dermatite psorjasiforma, raxx mill-mediċina, raxx nodulari, u pemfigojd.

^d Irrappurtata wkoll fi studji barra mis-sett ta' dejta miġbur. Il-frekwenza hija bbażata fuq esponiment mifrux mal-programm.

^e Uġiġh muskuloskelettriku huwa terminu kompost li jinkludi uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għadam, uġiġh fis-sider muskuloskelettriku, skumdità muskuloskelettrika, mijalġija, mijalġija interkostali, uġiġh fl-ghonq, uġiġh fl-estremittajiet u uġiġh spinali.

^f Avveniment wara t-tqeghid fis-suq (ara wkoll sezzjoni 4.4).

^g Irrappurtat fi studji kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

^h Disturbi perikardijaci huwa term kompost li jinkludi perikardite, effużjoni perikardijaka, tamponaġġ kardijaku, u s-sindrome ta' Dressler.

ⁱ Anemija huwa terminu kompost li jinkludi, fost kawżi oħrajn, anemija emolitika u anemija awtoimmuni, tnaqqis fl-emoglobina, anemija ta' defiċjenza fil-hadid, u tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli homor tad-demm.

^j Disturbi tal-lichen huwa terminu kompost li jinkludi keratozi tal-lichen u lichen planus.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Flief kif innutat, *dejta* relatata ma' monoterapija b'ipilimumab hija bbażata fuq pazjenti li rċivew jew monoterapija b'ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) jew ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma' gp100 (n = 380) fi studju ta' Fażi 3 ta' melanoma avvanzata (li ma tistax tinqata' jew metastatika) (MDX010-20, ara sezzjoni 5.1).

Ipilimumab f'kombinazzjoni huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni. B'terapija medika xierqa, reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità jfiqu f'hafna mill-każijiet. Twaqqif permanenti tat-trattament ġeneralment kien meħtieġa fi proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qed jinghataw ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab milli f'dawk li kienu qed jinghataw monoterapija b'nivolumab. It-Tabella 8 tippreżenta l-perċentwal ta' pazjenti b'reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li twaqqfu b'mod permanenti minn trattament. Barra minn hekk, għall-pazjenti li esperjenzaw avveniment, Tabella 8 tippreżenta l-perċentwali ta' pazjenti li kienu jeħtieġu kortikosteroidi b'doża għolja (tal-inqas 40 mg kuljum ta' ekwivalenti għal prednisone). Il-linji gwida għall-immanigġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li wasslu għal twaqqif permanenti jew li kienu jeħtieġu kortikosteroidi ta' doża għolja

	Ipilimumab flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha) %
Reazzjoni avversa relatata mal-immunità li wasslet għal twaqqif permanenti	
Pulmonite	2.1
Kolite	6
Epatite	5
Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi	1.1
Endokrinopatiji	2.2
Ġilda	1.0
Sensittività eċċessiva/Reazzjoni għall-infużjoni	0.3
Reazzjoni avversa relatata mal-immunità li kienet teħtieġ kortikosteroidi ta' doża għolja^{a,b}	
Pulmonite	59
Kolite	32
Epatite	39
Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi	27
Endokrinopatiji	18
Ġilda	8
Sensittività eċċessiva/Reazzjoni għall-infużjoni	18

^a tal-inqas 40 mg kuljum ta' ekwivalenti għal prednisone

^b il-frekwenza hija bbażata fuq in-numru ta' pazjenti li esperjenza ir-reazzjoni avversa relatata mal-immunità

Reazzjonijiet gastrointestinali relatati mal-immunità

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet gastrointestinali serji relatati mal-immunità. Fatalitajiet minhabba perforazzjoni gastrointestinali ġew irrapportati f' < 1% tal-pazjenti li rċivew ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma' gp100.

Fil-grupp li ngħata ipilimumab 3 mg/kg waħdu, dijarea u kolite ta' kwalunkwe severità ġew irrapportati f' 27% u 8% tal-pazjenti, rispettivament. Il-frekwenza ta' dijarea severa (Grad 3 jew 4) u kolite severa (Grad 3 jew 4) kienet ta' 5% kull waħda. Iż-żmien medjan għal bidu ta' reazzjonijiet gastrointestinali severi jew fatali relatati mal-immunità (Grad 3 sa 5) kien ta' 8 ġimgħat

(medda minn 5 sa 13-il ġimġha) mill-bidu tat-trattament. Bil-linji gwida ta' mmaniġġjar speċifikati mill-protokoll, il-fejqan (definit bħala titjib għal hafif [Grad 1] jew inqas jew għas-severità fil-linja bazi) sehh fil-biċċa l-kbira tal-każijiet (90%), bi żmien medjan mill-bidu sal-fejqan ta' 4 ġimġhat (medda ta' 0.6 sa 22 ġimġha). Fil-provi kliniċi, kolite relatata mal-immunità giet assoċjata ma' evidenza ta' infjammazzjoni tal-mukuża, bi jew minghajr ulċerazzjonijiet, u infiltrazzjoni limfoċitika u newtrofilika.

Kolite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 26.0% (682/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'8.1% (212/2 626), 6.4% (167/2 626), u 0.2% (4/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (< 0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 1.4 xhur (medda: 0.0-48.9). Ir-riżoluzzjoni sehhiet f'618 pazjent (91%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 2.9 ġimġhat (medda: 0.1-170.0⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 46.7%, inkluż ta' Grad 2 (13.6%), Grad 3 (15.8%), u Grad 4 (0.4%).

Pulmonite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' pulmonite inkluż il-mard interstizjali tal-pulmun kienet ta' 6.0% (157/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 3.0% (78/2 626), 1.0% (26/2 626), u 0.3% (8/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Erba' pazjenti (0.2%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 2.7 xhur (medda: 0.1-56.8). Ir-riżoluzzjoni sehhiet f'129 pazjent (82.2%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 6.1 ġimġhat (medda: 0.1⁺-149.3⁺).

Epatotossicità relatata mal-immunità

Ipilimumab hu assoċjat ma' epatotossicità serja relatata mal-immunità. Insuffiċjenza epatika fatali giet irrappurtata f'< 1% tal-pazjenti li rċew ipilimumab 3 mg/kg wahdu.

Żidiet fl-AST u ALT ta' kwalunkwe severità ġew irrappurtati f'1% u 2% tal-pazjenti, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' AST severa (Grad 3 jew 4) jew żieda f'ALT. Iż-żmien għal bidu ta' epatotossicità moderata sa severa jew fatali (Grad 2 sa 5) relatata mal-immunità varja minn 3 sa 9 ġimġhat mill-bidu tat-trattament. Bil-linji gwida ta' mmaniġġjar speċifikati mill-protokoll, iż-żmien għar-riżoluzzjoni varja minn 0.7 sa ġimagħtejn. Fil-provi kliniċi, bijopsiji tal-fwied minn pazjenti li kellhom epatotossicità relatata mal-immunità, urew evidenza ta' infjammazzjoni akuta (newtrofili, limfoċiti, u makrofagi).

F'pazjenti li ħadu YERVOY f'doża akbar minn dik rakkomandata flimkien ma' dacarbazine, immunità marbuta ma' epatotossicità sehhiet bi frekwenza akbar milli f'pazjenti li ħadu l-monoterapija ta' ipilimumab 3 mg/kg.

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 21.2% (556/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'5.0% (132/2 626), 8.3% (218/2 626), u 1.3% (34/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Seba' pazjenti (0.3%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 1.5 xhur (medda: 0.0-36.6). Ir-riżoluzzjoni sehhiet f'482 pazjent (87.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 5.9 ġimġhat (medda: 0.1-175.9⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 30.1% inkluż ta' Grad 2 (6.9%), Grad 3 (15.8%), u Grad 4 (1.8%). Fost il-pazjenti ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg għal HCC, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 34.3% inkluż ta' Grad 2 (8.4%), Grad 3 (14.2%), u Grad 4 (2.7%).

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serja tal-ġilda li tista' tkun relatata mal-immunità. Nekrolisi epidermali tossika fatali (inkluż SJS) giet irrappurtata f'< 1% tal-pazjenti li rċew ipilimumab flimkien ma' gp100 (ara sezzjoni 5.1). Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi

Sistemiċi (DRESS) giet irrappurtata b'mod rari b'Ipilimumab fi studji kliniċi u waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq. Ġew irrappurtati każijiet inċidentali ta' pemfigojd waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Fil-grupp li nghata ipilimumab 3 mg/kg waħdu, raxx u hakk ta' kwalunkwe severità ġew irrappurtati f'26% tal-pazjenti kull wieħed. Raxx u hakk ikkawżati minn ipilimumab kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom hġief (Grad 1) jew moderati (Grad 2) u rrispondew għal terapija sintomatika. Iż-żmien medjan għal bidu ta' reazzjonijiet avversi tal-ġilda minn moderati sa severi jew fatali (Grad 2 sa 5) kien ta' 3 ġimgħat mill-bidu tat-trattament (medda minn 0.9 sa 16-il ġimgħa). Bil-linji gwida ta' immanigġjar speċifikati mill-protokoll, ir-riżoluzzjoni seħħet fil-maġġoranza tal-każijiet (87%), bi żmien medjan mill-bidu sal-fejqa ta' 5 ġimgħat (medda 0.6 sa 29 ġimgħa).

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 46.1% (1 210/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f' 14.3% (375/2 626), 4.6% (120/2 626), u 0.1% (3/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 0.7 xhur (medda: 0.0-33.8). Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 843 pazjent (70%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 12.1 ġimgħat (medda: 0.1-268.7⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 65.2%, inkluż ta' Grad 2 (20.3%) u Grad 3 (7.8%).

Reazzjonijiet newroloġiċi relatati mal-immunità

Ipilimumab hu assoċjat ma' reazzjonijiet newroloġiċi serji relatati mal-immunità. Is-sindromu fatali ta' Guillain-Barré ġie rrapportat f' < 1% tal-pazjenti li rċiew ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma' gp100. Sintomi bħal ta' myasthenia gravis ġew irrappurtati wkoll f' < 1% tal-pazjenti li rċiew dożi oġġla ta' ipilimumab fi provi kliniċi.

Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' nefrite jew disfunzjoni tal-kliwi kienet ta' 5.4% (141/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 2.0% (52/2 626), 0.8% (21/2 626), u 0.4% (11/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (< 0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 2.6 xhur (medda: 0.0-34.8). Ir-riżoluzzjoni seħħet f' 110 pazjenti (78.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 5.9 ġimgħat (medda: 0.1-172.1⁺).

Endokrinopatija relatata mal-immunità

Fil-grupp li nghata ipilimumab 3 mg/kg waħdu, ipopitwitarizmu ta' kwalunkwe severità ġie rrapportat f' 4% tal-pazjenti. Insuffiċjenza adrenali, ipotiroidizmu, u ipotiroidizmu ta' kwalunkwe qawwa ġew irrappurtati fi 2% tal-pazjenti kull wieħed. Il-frekwenza ta' ipopitwitarizmu gravi (Grad 3 jew 4) giet irrappurtata fi 3% tal-pazjenti. Iż-żmien għal bidu ta' endokrinopatija moderata sa severa hafna (Grad 2 sa 4) relatata mal-immunità varja minn 7 sa kważi 20 ġimgħa mill-bidu tat-trattament. Endokrinopatija relatata mal-immunità osservata fil-provi kliniċi, ġeneralment giet ikkontrollata b'terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni.

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojde kienet ta' 23.2% (608/2 626). Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojde ta' Grad 2 u ta' Grad 3 fi 12.7% (333/2 626) u f' 1.0% (27/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Seħħet ipofizite ta' Grad 2 u Grad 3 (inkluż ipofizite limfoċitika) f' 1.9% (49/2 626) u 1.5% (40/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Ipopitwitarizmu ta' Grad 2 u Grad 3 seħħ f' 0.6% (16/2 626) u 0.5% (13/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Seħħet insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2, Grad 3, u Grad 4 (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja, insuffiċjenza adrenokortikali akuta, insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja u bi tnaqqis ta' corticotrophin fid-demm) fi 2.7% (72/2 626), 1.6% (43/2 626) u 0.2% (4/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Dijabete mellitus ta' Grad 1, Grad 2, Grad 3, u Grad 4 (inkluż dijabete mellitus tat-Tip 1, u ketoaċidożi dijabetika) seħħet f' < 0.1% (1/2 626), 0.3% (8/2 626), 0.3% (7/2 626), u 0.2% (6/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dawn l-endokrinopatiji kien ta' 2.1 xhur (medda: 0.0-28.1). Ir-riżoluzzjoni seħħet f' 297 pazjent (40.0%). Iż-żmien għar-riżoluzzjoni varja minn 0.3 sa 257.1⁺ ġimgħat.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 4.5% (118/2 626). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 1, Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f' 1.9% (49/2 626), 2.4% (62/2 626), 0.2% (6/2 626), u < 0.1% (1/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Fost il-pazjenti b'MPM ittrattati b'ipilimumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg, l-inċidenza ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 12%.

Immunogeniċità

Fi provi kliniċi tal-Fażi 2 u 3 inqas minn 2% tal-pazjenti b'melanoma avanzata li ngħataw ipilimumab żviluppaw antikorpi kontra ipilimumab. L-ebda wieħed ma kellu xi reazzjoni relatata mal-infużjoni jew sensittività eċċessiva periinfużjonali jew reazzjoni anafilattika. Ma ġewx identifikati antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab. B'mod ġenerali, ma ġiet osservata l-ebda assoċjazzjoni apparenti bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u reazzjonijiet avversi.

Mill-pazjenti li ngħataw trattament b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab u li setgħu jigu vvalutati għall-preżenza ta' antikorpi kontra ipilimumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra ipilimumab varjat minn 6.3% sa 13.7%. Antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab varjaw minn 0 sa 0.4 %. Mill-pazjenti ttrattati b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi ta' kontra ipilimumab jew antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra ipilimumab kienet ta' 7.5 % u tal-antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab kienet ta' 1.6 %. Mill-pazjenti evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra nivolumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra nivolumab kienet ta' 26 % b'nivolumab 3 mg/kg u ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, 24.9% b'nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħat u ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat, 37.8 % b'nivolumab 1 mg/kg u ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat, u 33.8 % b'nivolumab 360 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat u kimoterapija. L-inċidenza ta' antikorpi newtralizzanti kontra nivolumab kienet 0.8% b'nivolumab 3 mg/kg u ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, 1.5% b'nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħat u ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat, 4.6% b'nivolumab 1 mg/kg u ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat u 2.6% b'nivolumab 360 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat u kimoterapija.

Meta ngħata f'kombinazzjoni ma' nivolumab, is-CL ta' ipilimumab ma nbidlitx fil-preżenza ta' antikorpi kontra ipilimumab u ma kienx hemm evidenza ta' tibdil fil-profil ta' tossiċità.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi sa anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 4.8% għall-anemija, 1.8% għat-tromboċitopenja, 2.2% għal-lewkopenja, 6.9% għal-limfopenja, 3.3% għan-newtropenja, 2.7% għaž-żieda fl-alkaline phosphatase, 9.8% għaž-żieda fl-AST, 9.3% għaž-żieda fl-ALT, 2.3% għaž-żieda fil-bilirubina totali, 1.8% għaž-żieda fil-kreatinina, 1.4% għall-ipoalbuminemija, 7.1% għall-iperglicemija, 0.7% għall-ipoglicemija, 7.8% għaž-żieda fl-amilażi, 16.3% għaž-żieda fil-lipazi, 0.8% għall-ipokalcemija, 0.2% għall-ipernatremija, 0.8% għall-iperkalcemija, 2.0% għall-iperkalemija, 0.8% għall-ipermagnesemija, 0.4% għall-ipomagnesemija, 3.0% għall-ipokalemija, u 8.7% għall-iponatremija.

Fost il-pazjenti ttrattati b'ipilimumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg għal melanoma, proporzjon oġġla ta' pazjenti esperjenzaw aggravar mil-linja bażi għal żieda fl-ALT ta' Grad 3 jew 4 (15.3%).

Popolazzjoni pedjatrika

Ipilimumab bħala monoterapija

Ma ġiet rappurtata l-ebda reazzjoni avversa f'adolesxenti minn 12-il sena 'il fuq.

Fl-istudju CA184070, ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa relatata mal-immunità (irAR) tal- $\geq$ Grad 3 għall-pazjent uniku ta' 12-il sena u għal daww akbar fl-età li ngħataw trattament b'ipilimumab 3 mg/kg. Tnejn (25.0) mit-8 pazjenti ttrattati b'5 mg/kg u 1 (11.1%) minn 9 pazjenti

ttrattati b' 10 mg/kg irrappurtaw avvenimenti tal-Grad 3-4. L-ebda avveniment ma kien fatali. It-tipi ta' irARs kienu konsistenti mal-esperjenza fl-adulti, bl-aktar irARs li kienu rappurtati b'mod komuni fil-gruppi kollha fil-kategoriji ta' avvenimenti gastrointestinali (0 [3 mg/kg], 62.5% [5 mg/kg], u 44.4% [10 mg/kg]), tal-funzjoni epatika (0 [3 mg/kg], 75.0% [5 mg/kg], 33.3% [10 mg/kg]), tal-ġilda (0 [3 mg/kg], 25.0% [5 mg/kg], 33.3% [10 mg/kg]). F'dan l-istudju ma giet osservata l-ebda irAR ġdida jew mhux mistennija. Ma dehret l-ebda differenza fl-ispettru ta' irARs irrappurtati fl-adulti u fil-popolazzjoni pedjatrika.

Fl-istudju CA184178, ma giet osservata l-ebda irAR ġdida jew mhux mistennija, u l-irARs osservati kienu simili fil-frekwenza, fl-intensità u fis-sit tal-organi għal dak li gie rappurtat fl-istudji fl-adulti. Żewġ pazjenti fil-grupp ta' 10 mg/kg esperjenzaw irAR tal-iperglicemija endokrinali Grad 1 jew Grad 3 fl-istudju. Ma giet rappurtata l-ebda anormalità endokrinali oħra.

Sommarju ta' avvenimenti avversi f'adolesxenti ta' aktar minn 12-il sena, kif ukoll fl-adulti, huwa pprezentat fit-Tabella 9.

Tabella 9: Sommarju tal-avvenimenti avversi wara massimu ta' erba' doži ta' 3, 5 u 10 mg/kg, il-pazjenti ttrattati kollha

	Numru ta' pazjenti (%)						
	Età ≥ minn 12 sa 21 sena			Età 12 sa < 18-il sena		Adulti	
	Tumuri solidi b'melanoma avanzata u mhux melanoma			Melanoma avanzata		Melanoma avanzata	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 aggregati	CA184004/007/008/022 aggregati
	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
L-imwiet kollha, n (%)	1 (100.0)	4 (50.0)	2 (22.2)	2 (50.0)	3 (37.5)	26 (23.4)	71 (21.8)
Imwiet relatati mat-Trattament, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	6 (1.8)
SAEs, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	6 (75.0)	50 (45.0)	168 (51.7)
SAEs, relatati mal-medicina, n (%)	1 (100.0)	5 (62.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	5 (62.5)	19 (17.1)	95 (29.2)
AEs li jwasslu għat-twaqqif tal-medicina taht studju, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	12 (10.8)	88 (27.1)
AEs relatati mal-medicina li jwasslu għat-twaqqif tal-medicini tal-istudju, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	9 (8.1)	61 (18.8)
irAEs, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	7 (77.8)	2 (50.0)	4 (50.0)	68 (61.3)	234 (72.0)
AE, n (%)	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	108 (97.3)	315 (96.9)
AEs relatati mal-medicina, 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 għal CA184070, v.19.0 għal CA184178, u V.12.1 għall-aggregazzjoni tal-effikaċja fl-adulti.

NA = mhux evalwati

Għall-adulti, l-imwiet rappurtati f'din it-tabella huma fi żmien 70 ġurnata mill-aħħar doża, irrappurtati mir-relazzjoni. L-imwiet għal pazjenti tfal huma daww b'avvenimenti fl-istudju fi żmien 30 ġurnata mill-aħħar doża, bl-eċċezzjoni għall-"imwiet kollha", li kienu > 30 ġurnata wara l-aħħar doża. F'CA184178, l-imwiet kienu rappurtati tal-inqas 90 ġurnata wara l-aħħar doża.

Attribuzzjoni għal ipilimumab irrappurtata bħala possibbli, probabbli, definita jew nieqsa għal CA184178 u gabra tal-istudju f'adulti, u relatata jew nieqsa għal CA184070.

Taqsiriet: SAEs = avvenimenti avversi serji; AEs = avvenimenti avversi; irAEs = avvenimenti avversi relatati mal-immunità

Ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab

Is-sigurtà ta' ipilimumab (1 mg/kg kull 3 ġimgħat) f'kombinazzjoni ma' nivolumab (1 mg/kg jew 3 mg/kg għall-ewwel 4 doži, segwit minn nivolumab 3 mg/kg bħala monoterapija kull ġimgħat) giet evalwata fi 33 pazjent pedjatriku ta' bejn sena u 18-il sena (inkluż 20 pazjent ta' bejn 12-il sena u 18-il sena) b'tumuri solidi jew ematologiċi rikorrenti jew refrattarji, inkluż melanoma avanzata, fi studju kliniku CA209070. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kien generalment simili għal dak

osservat fl-adulti ttrattati b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab. Ma ġew osservati l-ebda sinjali ġodda ta' sigurtà.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (irrappurtati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriċi) għal ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab kienu gheja (33.3%) u raxx makulopapulari (21.2%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati għal ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab kienu ta' severità ta' Gradi 1 jew 2. Għaxar pazjenti (30%) kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Gradi 3 sa 4.

Ma ġew osservati l-ebda sinjali ġodda ta' sigurtà fl-istudju kliniku CA209908 ta' 74 pazjent pedjatriku b'tumuri malinni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ta' grad għoli (ara sezzjoni 5.1) meta mqabbla ma' *dejta* disponibbli fi studji fl-adulti fl-indikazzjonijiet kollha.

Anzjani

F'pazjenti b'MPM, kien hemm rata oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar (68% u 35%, rispettivament) meta mqabbla mal-pazjenti kollha li rċewew ipilimumab flimkien ma' nivolumab (54% u 28%, rispettivament). *Dejta* minn pazjenti b'CRC dMMR jew MSI-H ta' età ta' 75 sena jew aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti b'HCC, kien hemm rati oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar (67% u 35%, rispettivament) meta mqabbel mal-pazjenti kollha li rċewew nivolumab flimkien ma' ipilimumab (53% u 27%, rispettivament).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima ttollerata ta' ipilimumab ma ġietx stabbilita. Fil-provi kliniċi, il-pazjenti rċewew sa 20 mg/kg mingħajr effetti tossiċi apparenti.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku adattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini ma' antikorpi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini ma' antikorpi oħra, Kodiċi ATC: L01FX04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Antigen-4 ċitotossiku ta' limfoċiti T (CTLA-4) hu regolatur ewlieni tal-attività taċ-ċelluli T. Ipilimumab hu inibitur tal-punt ta' kontroll immuni ta' CTLA-4 li jimblokka s-sinjali inibitorji ta' ċelluli T indotti mill-mogħdija ta' CTLA-4, u dan iżid in-numru ta' ċelluli affettwaturi-T reattivi li jimmobilizzaw sabiex jifflu attakk immuni dirett taċ-ċellula T kontra ċelluli ta' tumor. L-imblukkar ta' CTLA-4 jista' jnaqqas ukoll il-funzjoni taċ-ċellula regolatorja T, u dan jista' jikkontribwixxi għal rispons immuni kontra t-tumuri. Ipilimumab jista', b'mod selettiv, inaqqas iċ-ċelluli regolatorji-T b'mod selettiv fis-sit tat-tumor, u dan iwassal għal żieda fil-proporzjon taċ-ċelluli affettwaturi-T/regolaturi-T intratumorali, li jixpruna l-mewt taċ-ċelluli tat-tumuri.

Effetti farmakodinamici

F'pazjenti b'melanoma li rċievew ipilimumab, il-medja tal-ghadd tal-limfoċiti assolut fid-demem periferali (ALC) żdied matul il-perjodu tad-dożaġġ ta' induzzjoni. Fi studji ta' Fażi 2, din iż-żieda kienet tiddependi mid-doża. Fi studju MDX010-20 (ara sezzjoni 5.1), ipilimumab f'doża ta' 3 mg/kg bi jew mingħajr gp100, żied l-ALC matul il-perjodu tad-dożaġġ ta' induzzjoni, iżda ma giet osservata l-ebda bidla sinifikanti fl-ALC fil-grupp tal-kontroll ta' pazjenti li rċievew tilqima investigattiva b'gp100 peptide waħdu.

Fid-demem periferali ta' pazjenti b'melanoma, żieda medja fil-perċentwali ta' ċelluli T attivati HLA-DR+ CD4+ u CD8+ giet osservata wara t-trattament b' ipilimumab, u dan hu konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu. Żieda medja fil-perċentwali tal-memorja ċentrali (CCR7+ CD45RA-) ċelluli T CD4+ u CD8+ u żieda medja iżgħar, iżda sinifikanti, fil-perċentwali tal-memorja effector (CCR7- CD45RA-) ċelluli T CD8+ giet osservata wkoll wara t-trattament b' ipilimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab

Għal informazzjoni addizzjonali dwar l-effikaċja klinika u sigurtà assoċjati mar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' nivolumab meta jingħata bħala monoterapija wara terapija kombinata b'ipilimumab, jekk joghgbok irreferi għall-SmPC ta' nivolumab.

Abbażi ta' mmudellar tal-effikaċja tad-doża/esponiment u r-relazzjonijiet ta' sigurtà, ma hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-effikaċja u fis-sigurtà bejn doża ta' nivolumab ta' 240 mg kull ġimgħatejn jew doża ta' 3 mg/kg kull ġimgħatejn. Barra minn hekk, abbażi ta' dawn ir-relazzjonijiet, ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn doża ta' nivolumab ta' 480 mg kull erba' ġimgħat jew doża ta' 3 mg/kg kull ġimgħatejn f'melanoma avvanzata u RCC.

Provi kliniċi b'monoterapija ta' ipilimumab

Melanoma

Il-vantaġġ ta' sopravivenza globali (Overall survival, OS) ta' ipilimumab fid-doża rakkomandata ta' 3 mg/kg f'pazjenti li kienu ttrattati fil-passat għal melanoma avvanzata (li ma tistax tinqata' jew metastatika), intwera fi studju ta' Fażi 3 (MDX010-20). Pazjenti b'melanoma okulari, b'melanoma tas-CNS primarja, b'metastasi tal-moħħ attiva, b'virus tal-immunodeficijenza uman (HIV), b'epatite B u b'epatite Ċ ma ġewx inklużi fil-prova klinika MDX010-20. Provi kliniċi eskcludew pazjenti bi stat ta' prestazzjoni ECOG > 1 u melanoma mukożali. Pazjenti mingħajr metastasi fil-fwied li kellhom AST fil-linja bażi ta' > 2.5 x ULN, pazjenti b'metastasi fil-fwied li kellhom AST fil-linja bażi ta' > 5 x ULN, u pazjenti b'total ta' bilirubina fil-linja bażi ta' ≥ 3 x ULN ġew esklużi.

Għal pazjenti bi storja ta' mard awtoimmuni, ara wkoll is-sezzjoni 4.4.

MDX010-20

Studju double-blind ta' Fażi 3, irreġistra pazjenti b'melanoma (li ma tistax tinqata' jew metastatika) avvanzata li kienu ttrattati fil-passat b'korsijiet li kien fihom wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: IL-2, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, jew carboplatin. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 3:1:1 biex jirċievu ipilimumab 3 mg/kg + tilqima investigattiva b'gp100 peptide (gp100), ipilimumab 3 mg/kg mogħti waħdu, jew gp100 waħdu. Il-pazjenti kollha kienu tat-tip HLA-A2*0201; dan it-tip ta' HLA jappoġġja l-preżentazzjoni immuni ta' gp100. Il-pazjenti ġew irreġistrati kien x'kien l-istat ta' mutazzjoni BRAF fil-linja bażi tagħhom. Il-pazjenti rċievew ipilimumab kull 3 ġimgħat għal 4 dożi kif ittollerati (terapija ta' induzzjoni). Pazjenti b'żieda apparenti fl-ammont ta' tumur qabel it-tlestija tal-perjodu ta' induzzjoni, komplew bit-terapija ta' induzzjoni kif ittollerata li kieku kellhom stat ta' prestazzjoni adegwat. Saret evalwazzjoni tar-rispons tat-tumur għal ipilimumab f'bejn wiehed u iehor f'Ġimgħa 12, wara t-tlestija tat-terapija ta' induzzjoni.

Trattament addizzjonali b' ipilimumab (trattament mill-ġdid) ġie offrut lil dawk li żviluppaw PD wara r-rispons kliniku inizjali (PR jew CR) jew wara SD (skont il-kriterji modifikati tal-WHO) > 3 xhur mill-ewwel evalwazzjoni tat-tumur. Il-punt aħħari primarju kienet -l-OS fil-grupp ta' ipilimumab + gp100 vs. il-grupp ta' gp100. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu OS fil-grupp ta' ipilimumab + gp100 vs. il-grupp ta' ipilimumab mogħti waħdu u fil-grupp ta' ipilimumab mogħti waħdu vs. il-grupp ta' gp100.

Total ta' 676 pazjent ġew randomizzati: 137 għall-grupp tal-monoterapija ta' ipilimumab, 403 għall-grupp ta' ipilimumab + gp100, u 136 għall-grupp ta' gp100 waħdu. Il-maġġoranza kienu rċivew l-4 dożi kollha matul l-induzzjoni. Tnejn u tletin pazjent irċewew trattament għal darb'ohra: 8 fil-grupp tal-monoterapija ta' ipilimumab, 23 fil-grupp ta' ipilimumab + gp100, u 1 fil-grupp ta' gp100. It-tul ta' żmien ta' follow-up varja sa 55 xahar. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi. L-età medjana kienet ta' 57 sena. Il-maġġoranza (71-73%) tal-pazjenti kellhom marda fi stadju M1c u 37-40% tal-pazjenti kellhom lactate dehydrogenase (LDH) għoli fil-linja bażi. Total ta' 77 pazjent kellhom storja medika ta' metastasijiet fil-mohħ li kienu ttrattati fil-passat.

Il-korsijiet li kien fihom ipilimumab urew vantaġġ statistikament sinifikanti fuq il-grupp tal-kontroll ta' gp100 fl-OS. Il-proporzjon ta' periklu (HR) għall-paragun ta' OS bejn ipilimumab mogħti waħdu u gp100 kien ta' 0.66 (95% CI: 0.51, 0.87; p = 0.0026).

Permezz ta' analiżi ta' subgrupp, -l-OS osservat kien wieħed konsistenti fi ħdan ħafna mis-subgruppi ta' pazjenti (fażi M [metastasi], qabel interleukin-2, LDH tal-linja bażi, età, sess, u t-tip u l-għadd ta' terapiji ta' qabel). Madankollu, għal nisa li għandhom iktar minn 50 sena, id-dejta li tappoġġa benefiċċju OS ta' trattament b' ipilimumab kienet limitata. Minhabba li l-analiżi tas-subgruppi tinkludi biss numri żgħar ta' pazjenti, ebda konklużjoni definittiva ma tista' tittiehed minn din id-dejta.

Ir-rati medjani u stmati tal-OS wara sena u wara sentejn huma ppreżentati fit-Tabella 10.

Tabella 10: Sopravivenza totali fi studju MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Medjan Xhur (95% CI)	10 xhur (8.0, 13.8)	6 xhur (5.5, 8.7)
OS wara sena % (95% CI)	46% (37.0, 54.1)	25% (18.1, 32.9)
OS wara sentejn % (95% CI)	24% (16.0, 31.5)	14% (8.0, 20.0)

^a it-tilqima b'gp100 peptide hi kontroll sperimentali.

Fil-grupp ta' ipilimumab 3 mg/kg mogħti waħdu, il-medjan tal-OS kien ta' 22 xahar u 8 xhur għall-pazjenti b'SD u dawk b'PD, rispettivament. Fil-ħin ta' din l-analiżi, il-medjani ma ntlahqux għal pazjenti b'CR jew PR.

Għal pazjenti li kienu jehtieġu terapija ta' trattament mill-ġdid, il-BORR kien ta' 38% (3/8 pazjenti) fil-grupp ta' ipilimumab mogħti waħdu, u 0% fil-grupp ta' gp100. Ir-rata ta' kontroll tal-marda (DCR) (definita bħala CR+PR+SD) kienet ta' 75% (6/8 pazjenti) u 0%, rispettivament. Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti f'dawn l-analiżi, ebda konklużjoni definittiva dwar l-effikaċja ta' trattament mill-ġdid ta' ipilimumab ma tista' tittiehed.

L-iżvilupp jew il-manteniment tal-attività klinika wara t-trattament b' ipilimumab kienu simili bi jew mingħajr l-użu ta' kortikosteroidji sistemici.

CA184-169

Studju ta' Fażi 3, double-blind irreġistra pazjenti b'melanoma ta' Stadju III jew Stadju IV li ma tistax tinqata' li ġiet ittrattata qabel jew li ma ġietx ittrattata. Total ta' 727 pazjent ġew randomizzati, 362 biex jirċievu ipilimumab 3 mg/kg u 365 biex jirċievu ipilimumab 10 mg/kg kull 3 ġimgħat għal 4 dożi. Fil-grupp ta' ipilimumab 10 mg/kg, l-OS medjana (95% CI) kienet ta' 16-il xahar (11.63, 17.84) u fil-grupp ta' ipilimumab 3 mg/kg l-OS medjana (95% CI) kienet ta' 12-il xahar (9.86, 13.27). Is-sopravivenza globali mqabbla bejn il-gruppi ta' Ipilimumab 10 mg/kg u 3 mg/kg uriet HR = 0.84

(95% CI: 0.70, 0.99; valur-P = 0.04). Ma giet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS, progression free survival) bejn il-gruppi ta' 10 mg/kg u 3 mg/kg. (HR 0.89 b'95% CI ta' 0.76, 1.04 u valur-P tat-test log-rank = 0.1548). Il-BORR kien simili fil-gruppi ta' 10 mg/kg u 3 mg/kg. Il-BORR fil-grupp ta' 10 mg/kg kien ta' 15.3% (95% CI: 11.8, 19.5) u fil-grupp ta' 3 mg/kg kien ta' 12.2% (95% CI: 9.0, 16.0). Ipilimumab 10 mg/kg giet assoċjata ma' rati oghla ta' avvenimenti avversi meta mqabbla mad-doża ta' 3 mg/kg. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi serji fil-gruppi ta' 10 mg/kg u 3 mg/kg kienu ta' 37 % u 18 %, bl-aktar 3 reazzjonijiet avversi serji komuni li kienu dijarea (10.7% vs 5.5%), kollite (8.0% vs 3.0%), u ipofizite (4.4% vs 1.9%). L-avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif fil-gruppi ta' 10 mg/kg u 3 mg/kg sehhew f'31 % u fi 19 % tal-pazjenti, b'AEs li wasslu għal mewt f'4 u 2 pazjenti, rispettivament.

Bid-doża rakkomandata ta' 3 mg/kg, l-OS medjana kienet simili fis-subgrupp ta' nisa ta' età ≥ 50 sena meta mqabbla mal-popolazzjoni globali: (11.40 vs 11.53 xhur). L-OS medjana fis-subgrupp b'metastazi fil-moħħ fil-linja bażi kienet ta' 5.67 xhur bid-doża rakkomandata ta' 3 mg/kg.

Studji oħrajn b'monoterapija ta' ipilimumab

Melanoma

CA184332 u CA184338

L-OS b'monoterapija ta' ipilimumab 3 mg/kg f'pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija, miġbura minn provi kliniċi ta' Fażi 2 u 3 (N = 78; magħżula b'mod każwali) u f'pazjenti li qatt ma ġew ittrattati qabel f'żewġ studji osservazzjonali retrospektivi (N = 273 u N = 157) kien ġeneralment konsistenti. Fiz-żewġ studji ta' osservazzjoni, 12.1% u 33.1% tal-pazjenti kellhom metastasi f'moħħhom fil-hin tad-dijanjożi tal-melanoma avvanzata. Ir-rati tal-OS medjana u tas-sopravivenza stmata wara sena, sentejn, 3 snin u 4 snin huma ppreżentati fit-Tabella 11. L-istimi tar-rati ta' sopravivenza ta' sena-1, sena-2 u sena-3 għal pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija (N = 78) miġbura minn provi kliniċi minn fost Fażi 2 u 3 kienu 54.1% (95% CI: 42.5 - 65.6), 31.6% (95% CI: 20.7 - 42.9) u 23.7% (95% CI: 14.3 - 34.4) rispettivament.

Tabella 11: Sopravivenza globali fi studji ta' osservazzjoni

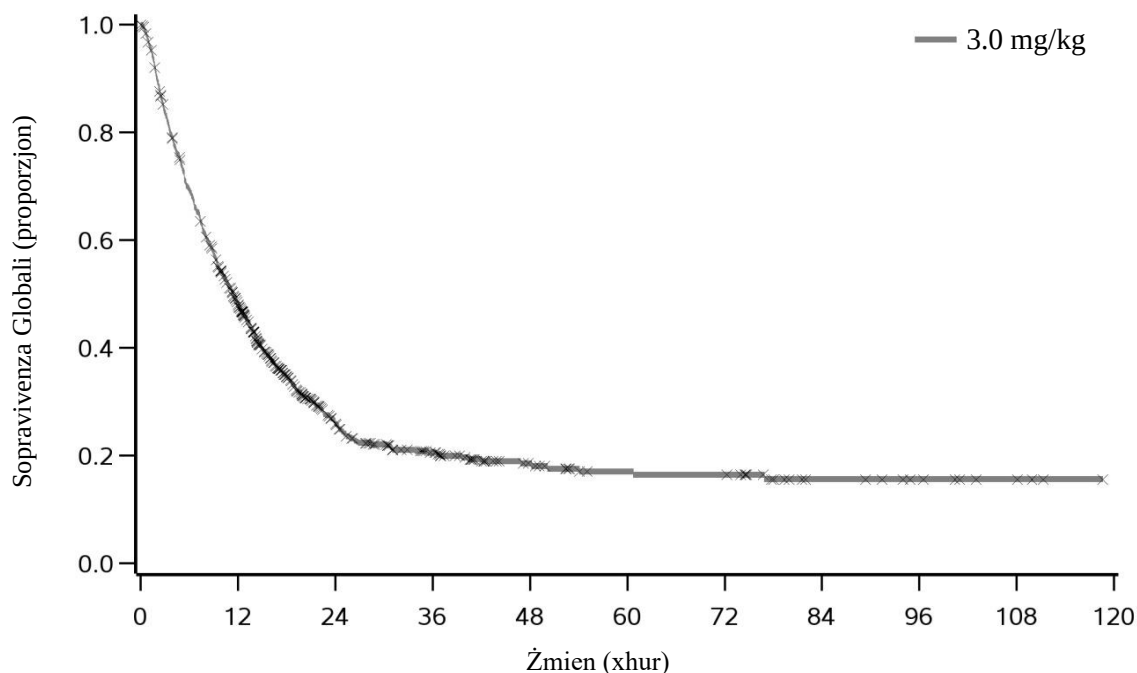
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
OS medjana (95 % CI)	14-il xahar (12.8-18.7)	10 xhur (7.0-12.8)
OS wara sena % (95 % CI)	59% (52.5, -64.3)	44 % (35.5, 51.4)
OS wara sentejn % (95 % CI)	39% (33.1, -44.8)	26% (18.9, -33.3)
OS wara 3 snin % (95 % CI)	31 % (25.5, -36.7)	22 % (15.5, -29.2)
OS wara 4 snin % (95 % CI)	26 % (20.4, -31.3)	22 % (15.5, -29.2)

Il-pazjenti b'metastasi f'moħħhom fi studju CA184332 kellhom OS medjana ta' 7 xhur (95 % CI: 5.06 - 12.81) u l-pazjenti minghajr metastasi f'moħħhom kellhom OS medjana ta' 14.1 xhur (95 % CI: 9.96-Mhux stmata).

Il-pazjenti b'metastasi f'moħħhom fi studju CA184338 kellhom OS medjana ta' 6.3 xhur (95 % CI: 3.2 - 12.0) u l-pazjenti minghajr metastasi f'moħħhom kellhom OS medjana ta' 17.7 xhur (95 % CI: 13.6 - 12.1).

Il-benefiċċju tas-sopravivenza fit-tul tat-trattament b'ipilimumab (fi 3mg/kg) huwa muri permezz ta' analiżi kondiviża tad-dejta tal-OS minn provi kliniċi f'pazjenti b'melanoma avvanzata ttrattata minn qabel jew li qatt ma ġiet ittrattata (N = 965). Il-kurva OS Kaplan-Meier żvelat plateau li jibda madwar is-sena 3 (rata OS = 21% [95% CI: 17-24]) li estendiet sa 10 snin f'xi pazjenti (ara Figura 1).

Figura 1: Sopravivenza globali b'ipilimumab 3 mg/kg f'analisi kondiviza



Nru. f'Riskju											
3.0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Provi kliniċi b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab

Melanoma

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab jew nivolumab b'hal monoterapija kontra ipilimumab b'hal monoterapija (CA209067)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg u nivolumab 3 mg/kg kontra monoterapija b'ipilimumab 3 mg/kg għat-trattament ta' melanoma avvanzata (li ma tistax tinqata' jew metastatika) ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, double-blind (CA209067). Id-differenzi bejn iż-żewġ gruppi li fihom nivolumab ġew evalwati b'mod deskrittiv. L-istudju inkluda pazjenti adulti b'melanoma li ma tistax tinqata' kkonfermata ta' Stadju III jew Stadju IV. Il-pazjenti kellhom ikollhom punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Ġew irreġistrati pazjenti li ma kinux irċiew terapija kontra l-kanċer sistemika preċedenti għal melanoma li ma tistax tinqata' jew metastatika. Terapija aġġuvanti jew neo-aġġuvanti preċedenti thalliet jekk din tkun tlestiet tal-inqas 6 ġimgħat qabel ir-randomizzazzjoni. Pazjenti b'marda awtoimmuni attiva, melanoma okulari/uveali, jew metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attivi ġew esklużi mill-istudju.

Ġew randomizzati total ta' 945 pazjent biex jirċievu ipilimumab flimkien ma' nivolumab (n = 314), monoterapija b'nivolumab (n = 316), jew monoterapija b'ipilimumab (n = 315). Il-pazjenti fil-fergħa tal-kombinazzjoni rċiew 1 mg/kg għal 60 minuta u ipilimumab 3 mg/kg għal 90 minuta mogħti ġol-vini kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi, segwit minn nivolumab 3 mg/kg b'hal monoterapija kull ġimgħtejn. Il-pazjenti fil-fergħa ta' monoterapija b'nivolumab irċiew nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħtejn. Il-pazjenti fil-fergħa tal-komparatur irċiew ipilimumab 3 mg/kg u placebo mqabbel ma' nivolumab ġol-vini kull 3 ġimgħat għal 4 dożi segwit mill-placebo kull ġimgħtejn. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tal-espressjoni PD-L1 tal-membrana taċ-ċellula tat-tumur), status BRAF, u stadju M skont is-sistema ta' stadji tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (AJCC). It-trattament tkompla sakemm ġie osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru 12-il ġimgħa wara r-randomizzazzjoni mbagħad kull 6 ġimgħat għall-ewwel sena, u kull 12-il ġimgħa wara dan. Il-kejl tar-riżultati primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni u OS. Ġew ivvalutati wkoll l-ORR u d-durata tar-rispons.

Il-karatteristiċi tallinja bażi ġew ibbilanċjati fit-tliet gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet 61 sena (medda: 18 sa 90 sena), 65% tal-pazjenti kienu rġiel, u 97% kienu bojod. Il-punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG kien 0 (73%) jew 1 (27%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda ta' Stadju IV ta' AJCC (93%); 58 % kellhom marda M1c meta dahl fuq l-istudju. Tnejn u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kienu rievew terapija aġġuvanti preċedenti. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF; 26.5 % tal-pazjenti kellhom espressjoni tal-membrana ta-ċellula tat-tumur PD-L1 $\geq 5\%$. Erbgha fil-mija tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi tal-moħħ, u 36 % tal-pazjenti kellhom livell ta' LDH fil-linja bażi akbar minn ULN meta dahl fuq l-istudju. Fost il-pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur kwantifikabbli, id-distribuzzjoni ta' pazjenti kienet ibbilanċjata fost it-tliet gruppi ta' trattament. L-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ġiet determinata permezz tal-assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

F'analizi primarja (segwitu minimu ta' 9 xhur) il-PFS medjana kienet ta' 6.9 xhur fil-grupp ta' nivolumab meta mqabbel ma' 2.9 xhur fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.57, 99.5% CI: 0.43, 0.76; $p < 0.0001$). Il-PFS medjana kienet ta' 11.5 xhur fil-grupp ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab, meta mqabbel ma' 2.9 xhur fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.42, 99.5% CI: 0.31, 0.57; $p < 0.0001$).

Ir-riżultati tal-PFS mill-analizi deskrittiva (b'follow up minimu ta' 90 xahar) jidhru f'Figura 2 (il-popolazzjoni randomizzata kollha), Figura 3 (bil-cut off ta' PD-L1 5% tat-tumur), u Figura 4 (bil-cut off ta' PD-L1 1% tat-tumur).

Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni (CA209067)

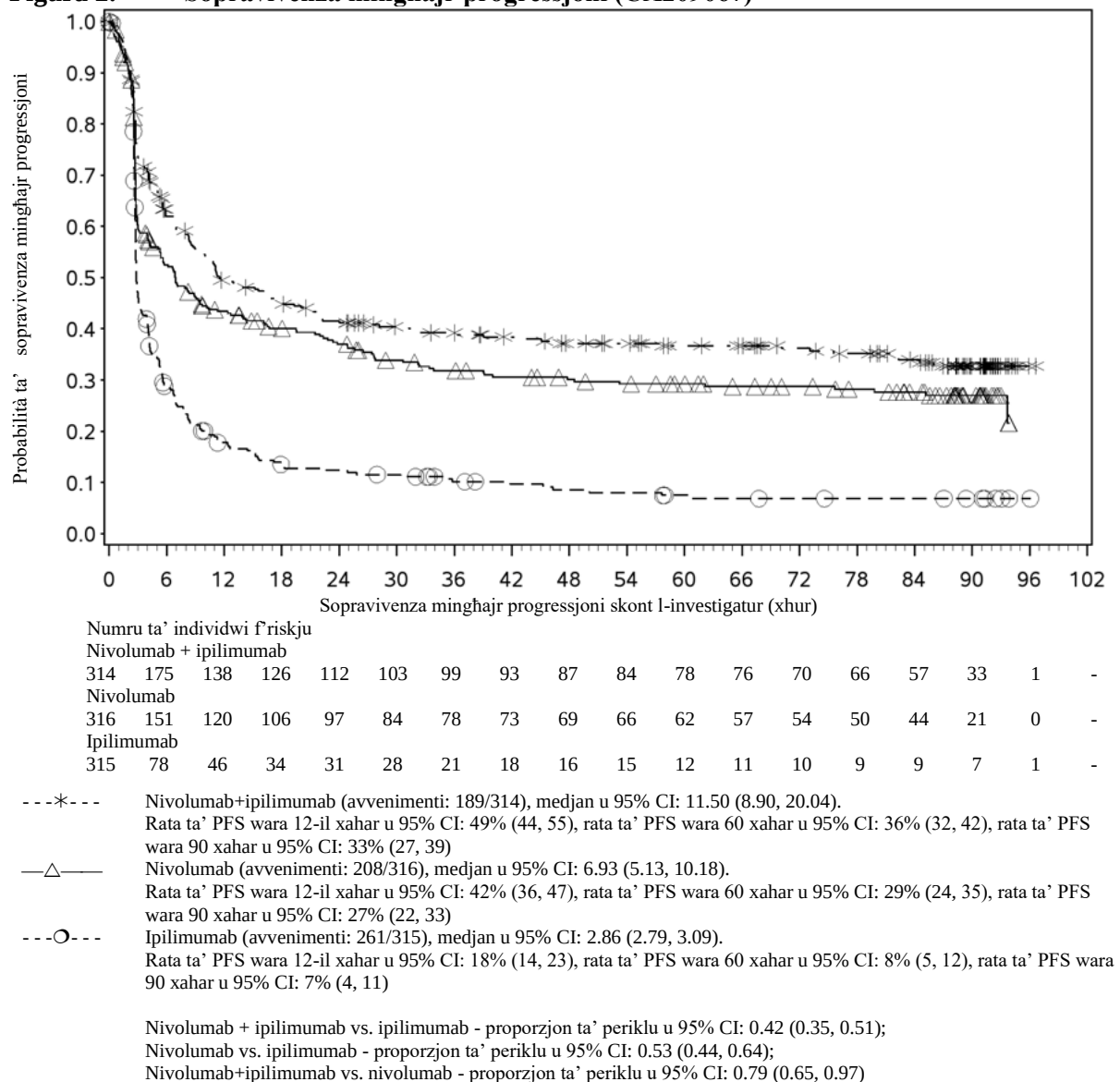


Figura 3: Sopravivenza minghajr progressjoni skont l-espressjoni ta' PD-L1: cut off ta' 5% (CA209067)

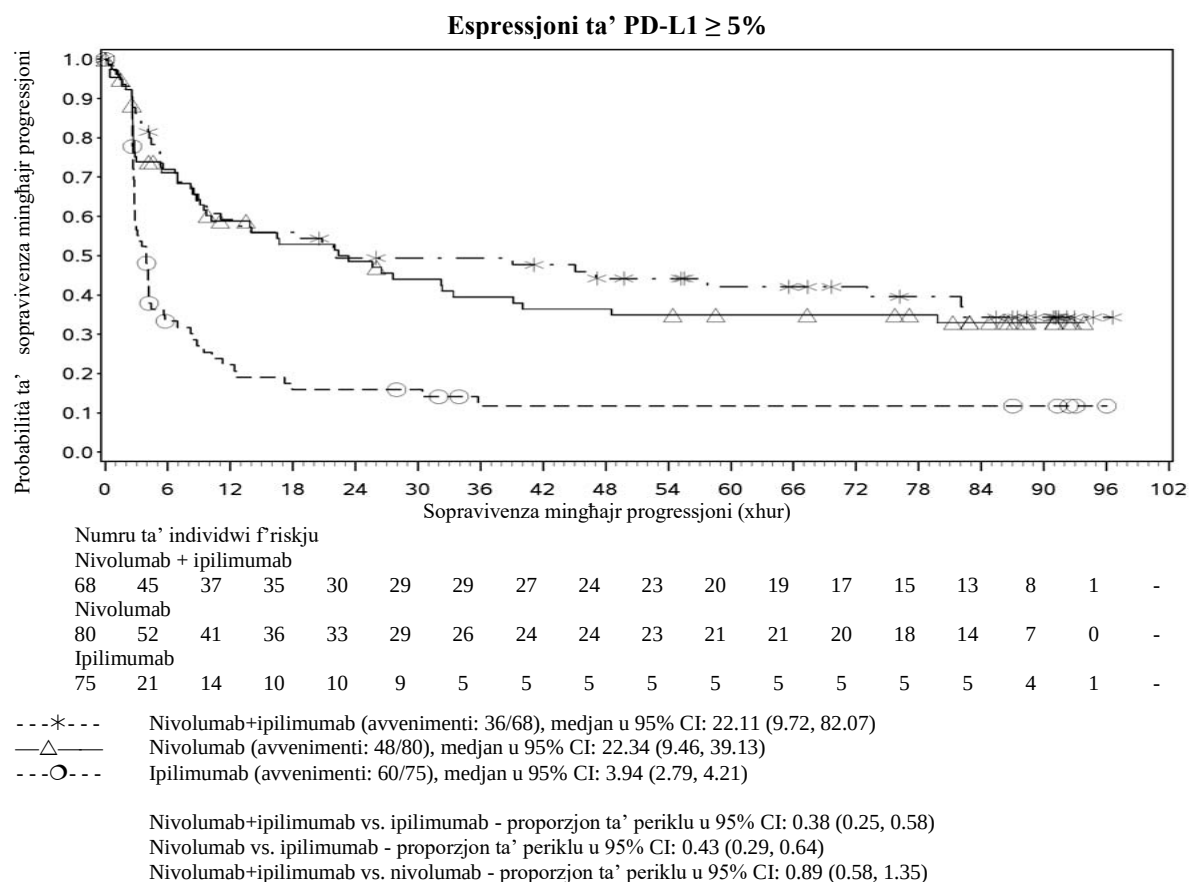
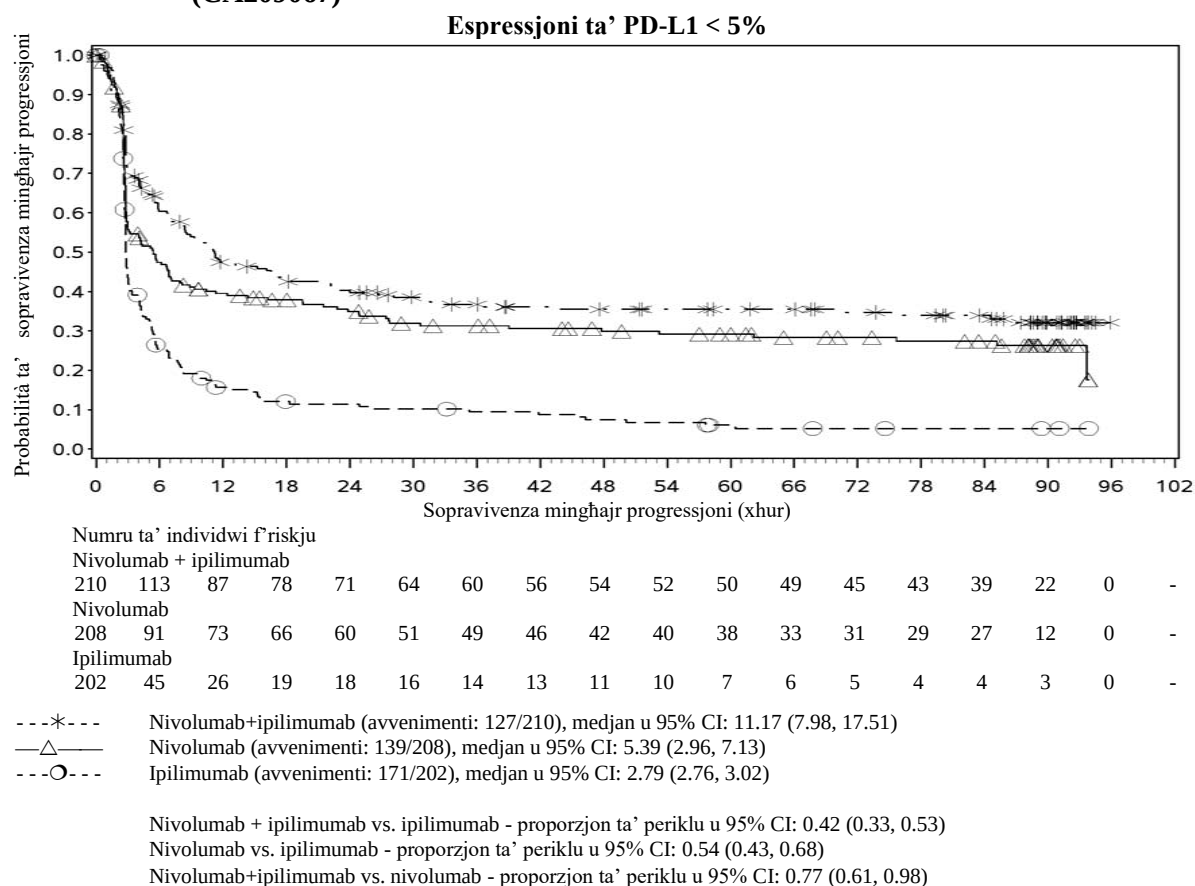
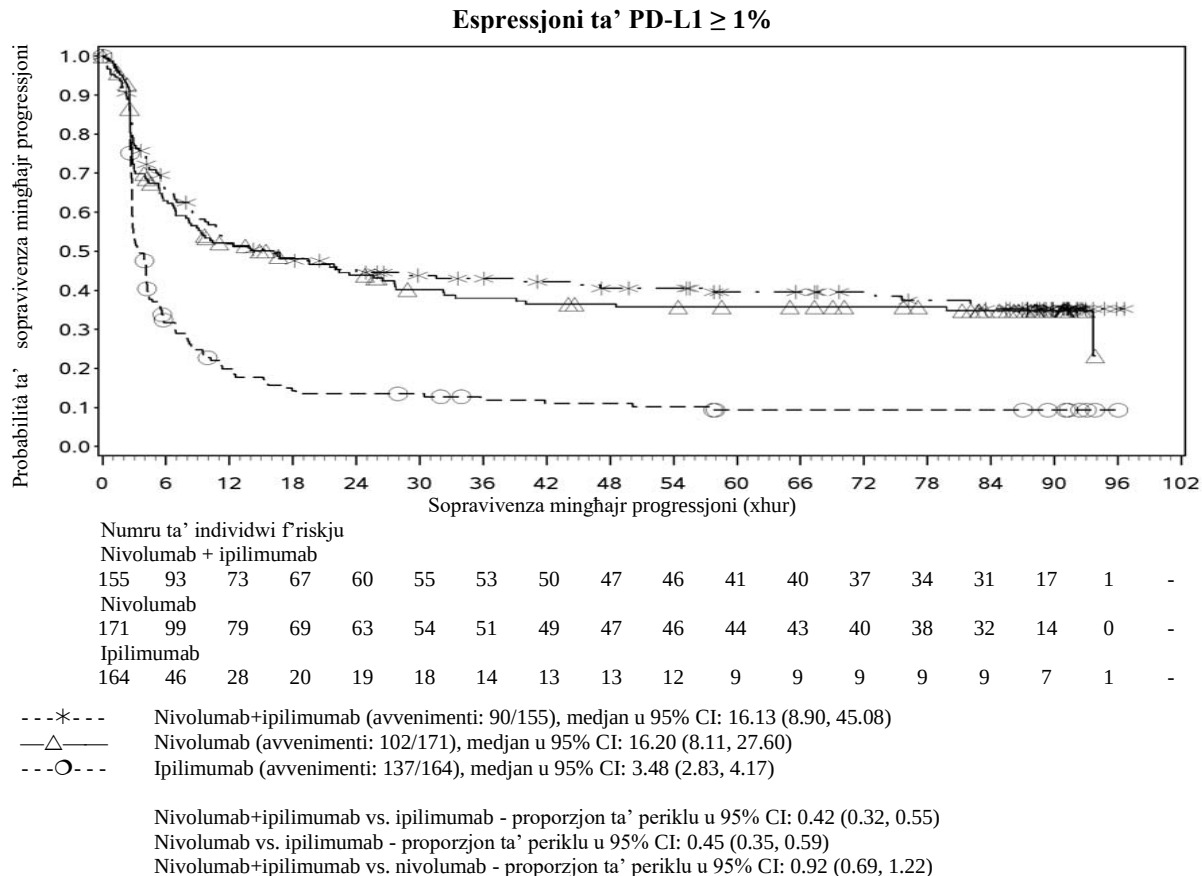
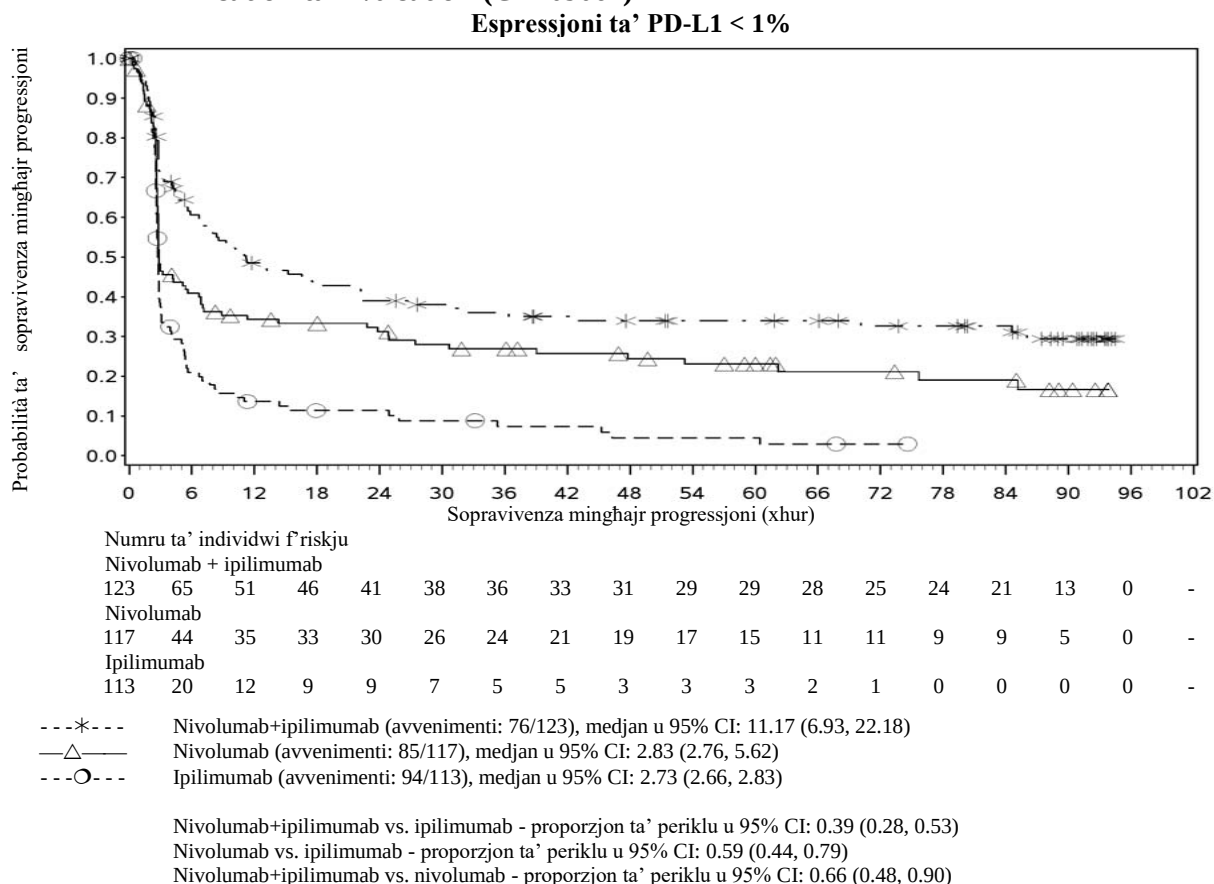


Figura 4: Sopravivenza minghajr Progressjoni skont l-espressjoni ta' PD-L1 expression: cut off ta' 1% cut off (CA209067)



L-analizi tal-OS (primarja) finali sehhiet meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 28 xahar. Mat-28 xahar, l-OS medjana ma ntlahqitx fil-grupp ta' nivolumab meta mqabbel ma' 19.98-il xahar fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.63, 98% CI: 0.48, 0.81; valur-p: < 0.0001). L-OS medjana ma ntlahqitx fil-grupp ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbel mal-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.55, 98% CI: 0.42, 0.72; valur-p: < 0.0001).

Ir-rizultati tal-OS f'analizi deskrittiva addizzjonali mwettqa f'follow-up minimu ta' 90 xahar juru rizultati konsistenti mal-analizi primarja originali. Ir-rizultati ta' OS minn din l-analizi ta' segwitu huma murija fil-Figura 5 (kollha randomizzati), il-Figuri 6 u 7 (fil-cut off ta' PD-L1 5% u 1% tat-tumur).

L-analizi ta' OS ma gietx agġustata sabiex tikkunsidra terapiji sussegwenti li ngħataw. Giet riċevuta terapija sistemika sussegwenti minn 36.0%, 49.1%, u 66.3% tal-pazjenti fil-fergħat tal-kombinazzjoni, monoterapija b' nivolumab u ipilimumab, rispettivament. L-immunoterapija sussegwenti (inkluż terapija kontra PD1, antikorp kontra CTLA-4, jew immunoterapija ohra) giet riċevuta minn 19.1%, 34.2%, u 48.3% tal-pazjenti fil-fergħat tal-kombinazzjoni, monoterapija b' nivolumab u ipilimumab, rispettivament.

Figura 5: Sopravivenza globali (CA209067) - Follow up minimu ta' 90 xahar

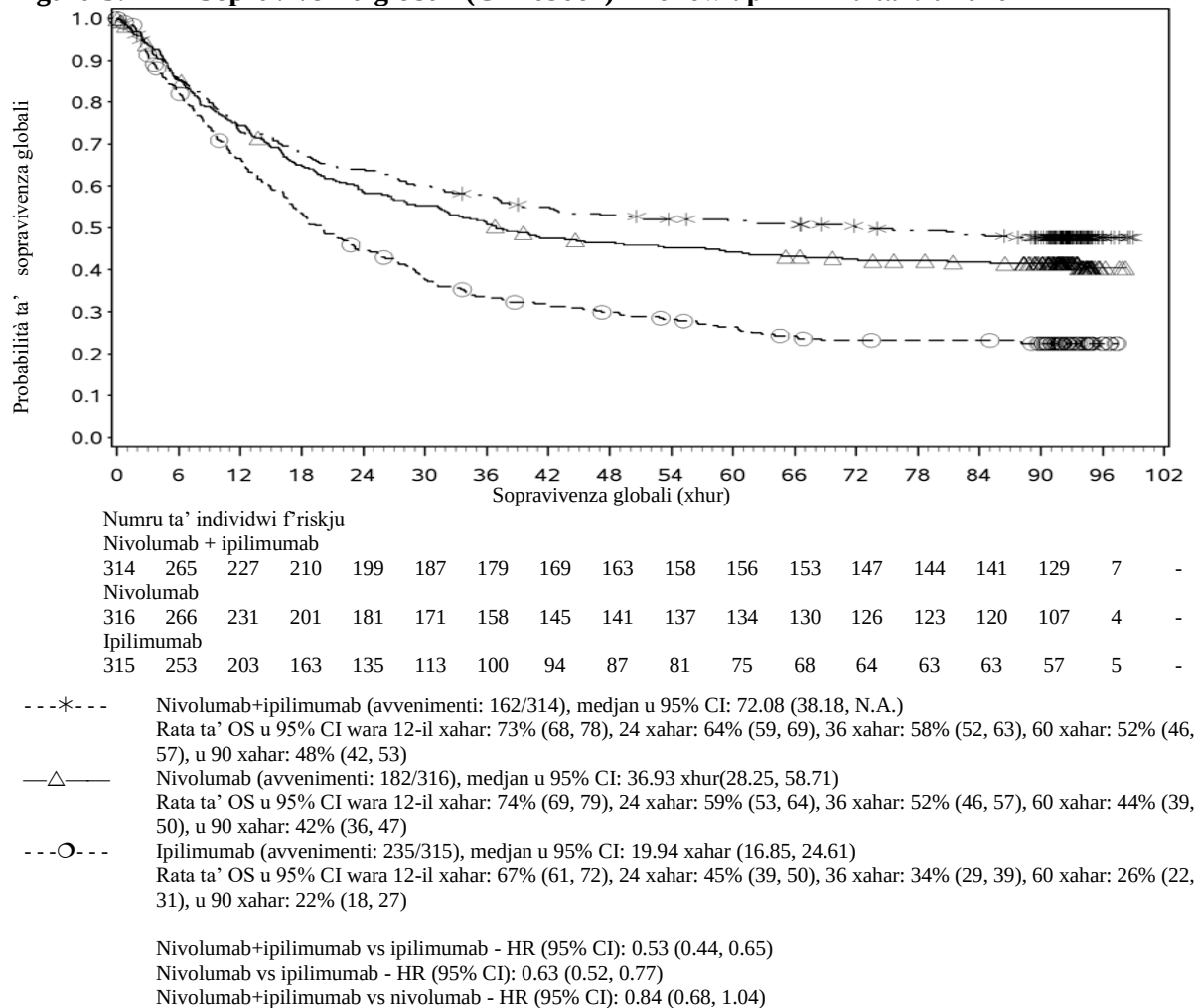


Figura 6: Sopravivenza globali skont l-espressjoni PD-L1: cut off ta' 5% (CA209067) - Segwitu minimu ta' 90 xahar
Espressjoni ta' PD-L1 < 5%

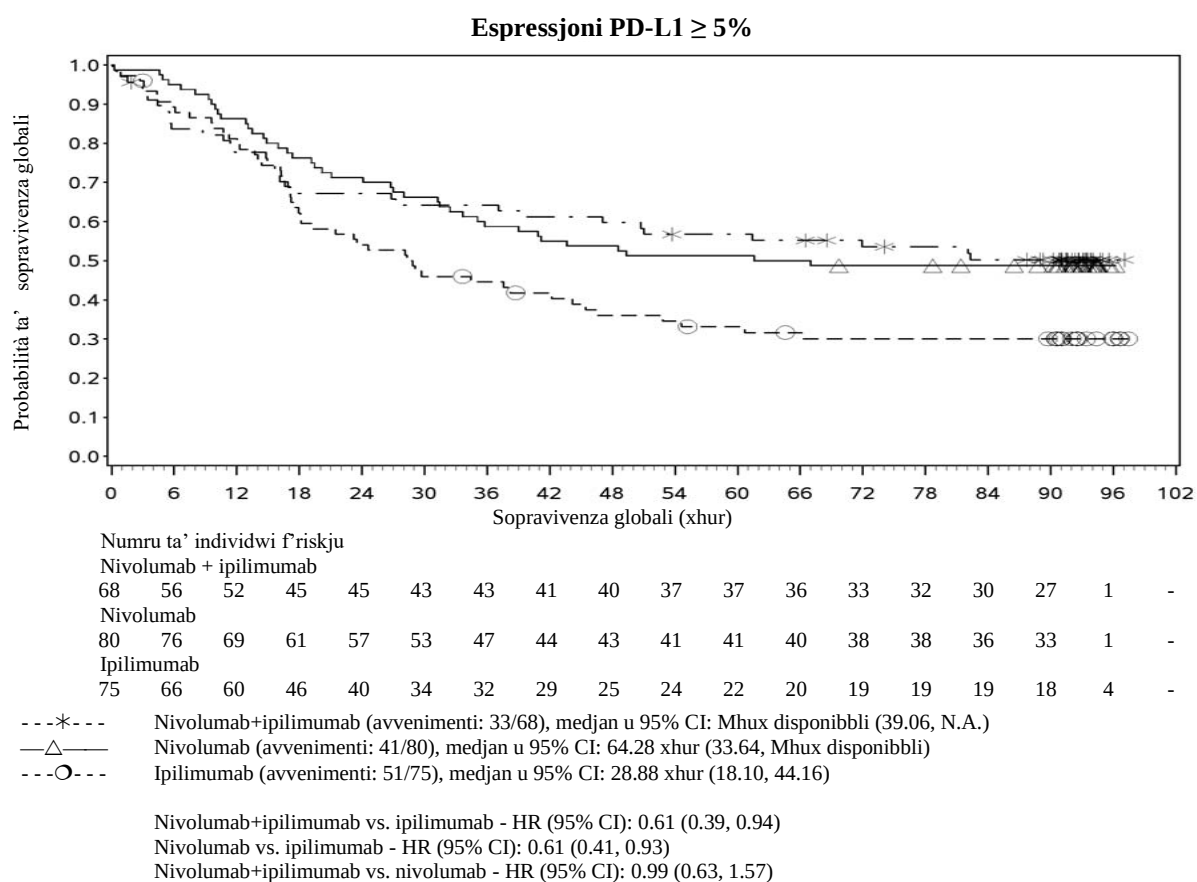
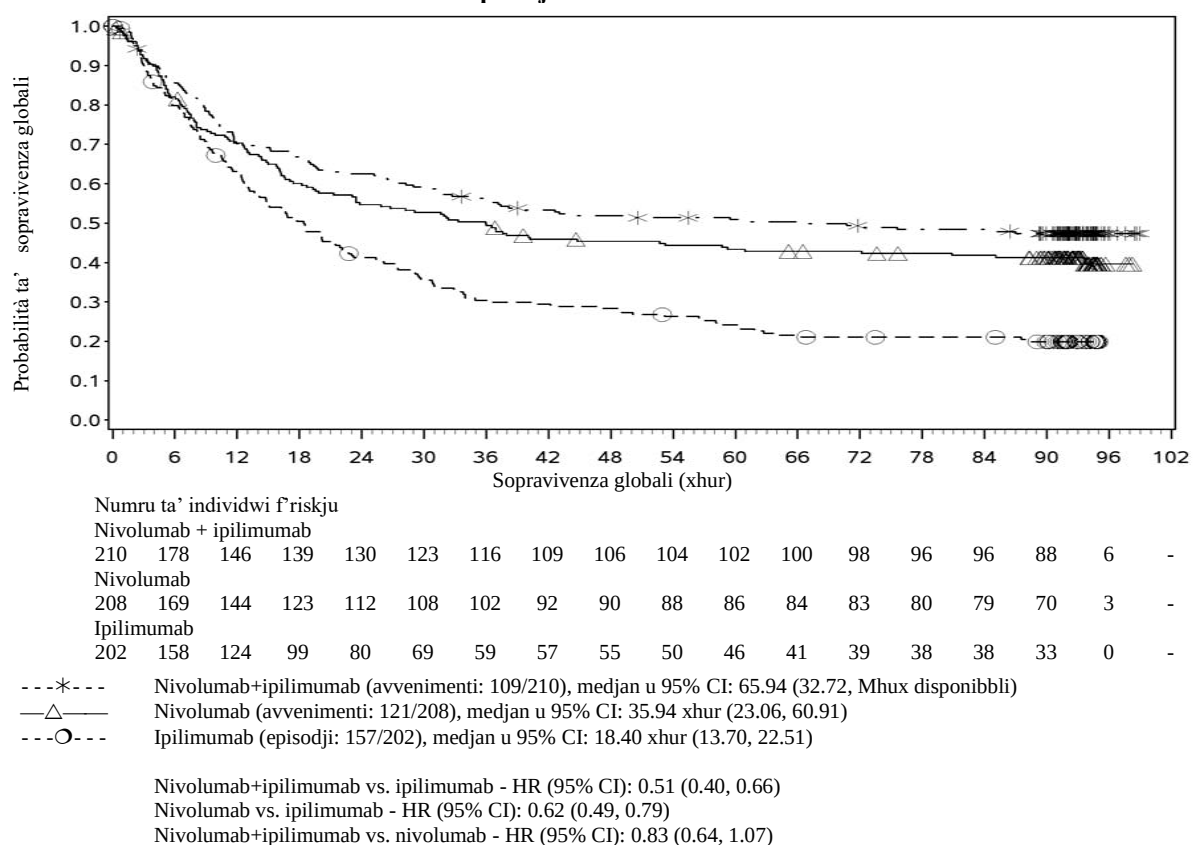
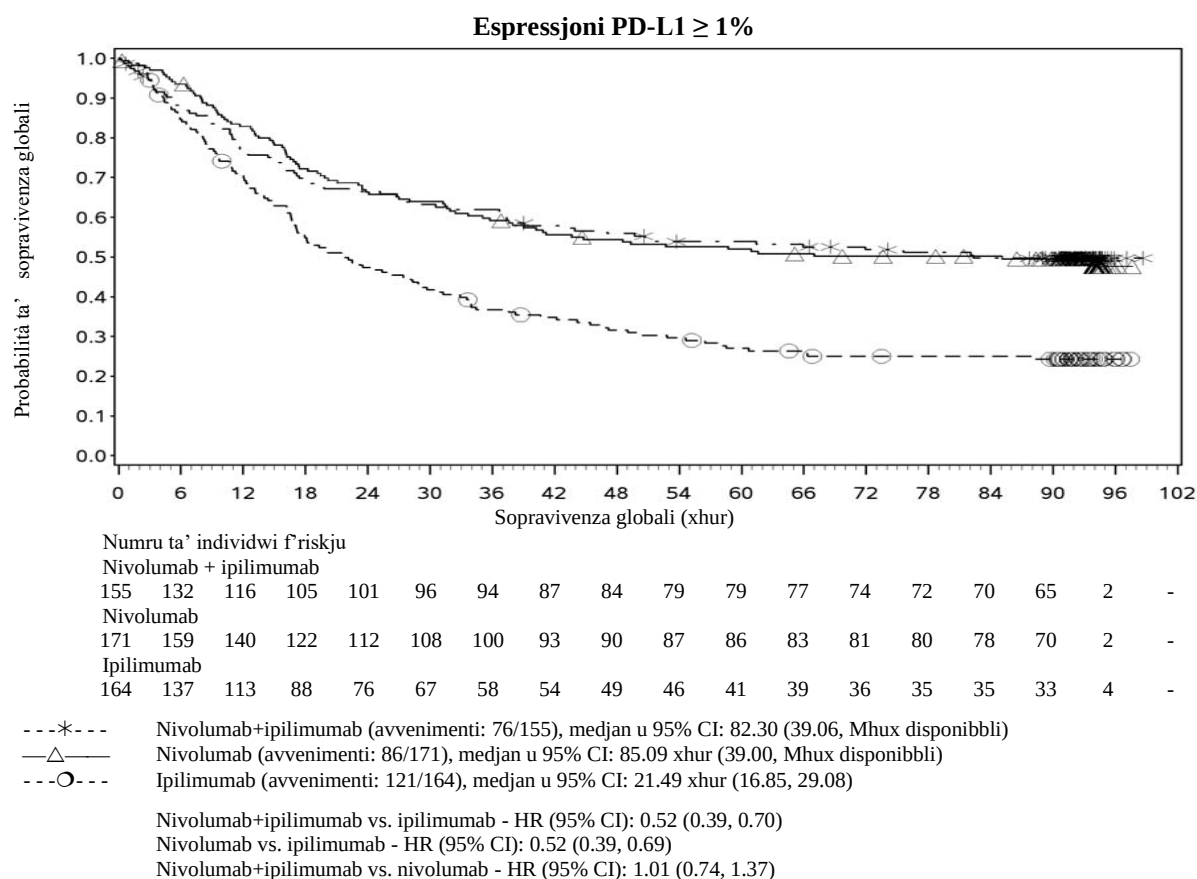
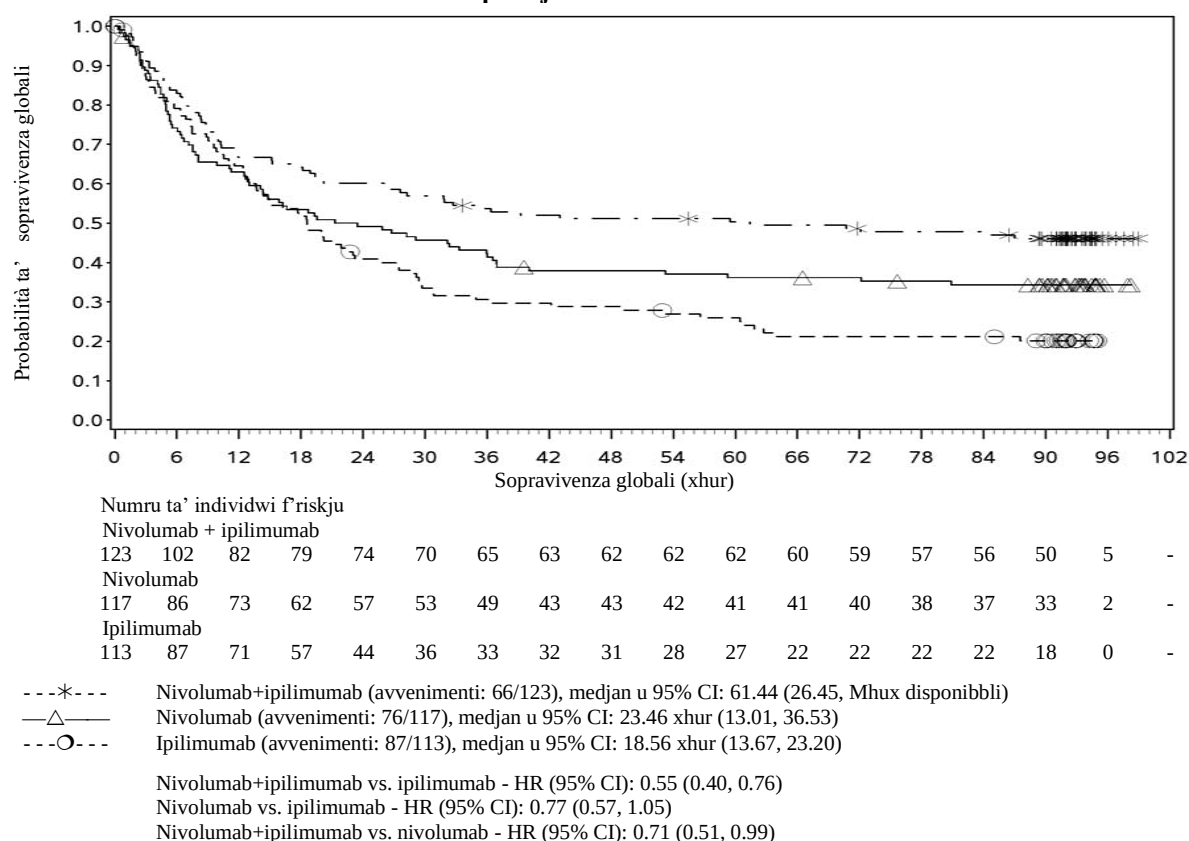


Figura 7: Sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1: cut off ta' 1% (CA209067) - Follow-up minimu ta' 90 xahar
Espressjoni ta' PD-L1 < 1%



Is-segwitu minimu għall-analizi tal-ORR kien ta' 90 xahar. Ir-risponsi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 12.

Tabella 12: Rispons oġġettiv (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Rispons oġġettiv	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52.6, 63.8)	(39.4, 50.6)	(14.9, 23.8)
Proporzjon ta' probabbiltà (kontra ipilimumab)	6.35	3.5	
(95% CI)	(4.38, 9.22)	(2.49, 5.16)	
Rispons komplet (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Rispons parzjali (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Marda stabbli (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Tul tar-rispons			
Medjan (medda), xhur	N.A. (69.1-N.A.)	90.8 (45.7-N.A.)	19.3 (8.8-47.4)
Proporzjon ta' ≥ 12-il xahar fit-tul	68%	73%	44%
Proporzjon ta' ≥ 24 xahar fit-tul	58%	63%	30%
ORR (95% CI) skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur			
< 5 %	56% (48.7, 62.5) n = 210	43% (36, 49.8) n = 208	18% (12.8, 23.8) n = 202
≥ 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
≥ 1 %	65% (56.4, 72) n = 155	55% (47.2, 62.6) n = 171	20% (13.7, 26.4) n = 164

Iż-żewġ fergħat li fihom nivolumab urew PFS sinifikanti u benefiċċju ta' OS u ORR ikbar meta mqabbel ma' ipilimumab waħdu. Ir-riżultati ta' OS osservati wara 18-il xahar ta' follow-up u r-riżultati ta' ORR u OR wara 28 xahar ta' follow-up intwerew b'mod konsistenti fost is-sottogruppi ta' pazjenti inkluż l-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, status BRAF, stadju M, età, storja ta' metastasi tal-moħħ u livell ta' LDH fil-linja bażi. Din l-osservazzjoni nżammet mar-riżultati ta' OS b'follow-up minimu ta' 90 xahar.

Fost il-131 pazjent li waqqfu l-kombinazzjoni minhabba reazzjoni avversa wara 28 xahar ta' follow-up, l-ORR kienet 71% (93/131) b'20% (26/131) li kisbu rispons komplet u l-OS medjana ma ntlahqitx.

Iż-żewġ fergħat li fihom nivolumab urew rati ta' rispons oġġettiv ikbar minn ipilimumab irriskettivament mil-livelli tal-espressjoni ta' PD-L1. L-ORRs kienu oghla għall-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab meta mqabbel ma' monoterapija b'nivolumab fil-livelli tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (Tabella 12) wara 90 xahar ta' segwitu, bl-aħjar rispons globali ta' rispons komplet jikkorelata ma' titjib fir-rata tas-sopravivenza.

Wara 90 xahar ta' segwitu, id-durati medjani tar-rispons għall-pazjenti b'livell ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ≥ 5% kien ta' 78.19 xhur (medda: 18.07-N.A.) fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 77.21 xhur (medda: 26.25-N.A.) fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab u 31.28 xahar (medda: 6.08-N.A.) fil-fergħa ta' ipilimumab. F'espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur < 5%, id-durati medji tar-rispons ma ntlahqux (medda: 61.93-N.A.) fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 90.84 xhur (medda: 50.43-N.A.) fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab u 19.25 xhur (medda: 5.32-47.44) fil-fergħa ta' monoterapija ta' ipilimumab.

Ma jista' jiġi stabbilit b'mod ċar l-ebda cut off għall-espressjoni ta' PD-L1 meta jiġu kkunsidrati l-end-points rilevanti tar-rispons tat-tumur u PFS U OS. Ir-riżultati minn analiżijiet multivarjati esploratorji identifikaw karatteristiċi tal-pazjent u tat-tumur (status tal-prestazzjoni ECOG, stadju M, LDH fil-linja bażi, status tal-mutazzjoni BRAF, status ta' PD-L1 u s-sess) li jistgħu jikkontribwixxu għar-riżultat tas-sopravivenza.

Effikaċja skont l-istatus BRAF:

Wara 90 xahar ta' segwitu, pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kellhom PFS medjana ta' 16.76 xhur (95% CI: 8.28, 32.0) u 11.17-il xahar (95% CI: 7.0, 19.32), filwaqt li daww fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab kellhom PFS medjana ta' 5.62 xhur (95% CI: 2.79, 9.46) u 8.18 xhur (95% CI: 5.13, 19.55), rispettivament. Il-pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal monoterapija ta' ipilimumab kellhom PFS medjana ta' 3.09 xhur (95% CI: 2.79, 5.19) u 2.83 xhur (95% CI: 2.76, 3.06), rispettivament.

Wara 90 xahar ta' segwitu, pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kellhom ORR ta' 67.0% (95% CI: 57.0, 75.9; n = 103) u 54.0% (95% CI: 47.1, 60.9; n = 211), filwaqt li daww fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab kellhom ORR ta' 37.87% (95% CI: 28.2 48.1; n = 98) u 48.2% (95% CI: 41.4, 55.0; n = 218), rispettivament. Pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal monoterapija ta' ipilimumab kellhom ORR ta' 23.0 % (95% CI: 15.2, 32.5; n = 100) u 17.2 % (95% CI: 12.4, 22.9; n = 215),

Wara 90 xahar ta' segwitu, f'pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF [V600], l-OS medjana ma ntlahqitx fil-fergħa ta' kombinazzjoni u kienet ta' 45.5 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab. L-OS medjana għal pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF [V600] fil-fergħa ta' monoterapija ta' ipilimumab kienet ta' 24.6 xhur. F'pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ, l-OS medjana kienet ta' 39.06 xhur fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 34.37 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab, u 18.5 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' ipilimumab. L-HRs tal-OS għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra monoterapija ta' nivolumab kienu 0.66 (95% CI: 0.44, 0.98) għal pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u 0.95 (95% CI: 0.74, 1.22) għal pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ.

Studju ta' fażi 2 randomizzat ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u ipilimumab (CA209069)

Studju CA209069 kien studju randomizzat, ta' Fażi 2, double-blind li qabbel il-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab ma' ipilimumab waħdu f'142 pazjent b'melanoma avvanzata (li ma tistax tinqata' jew metastatika) bi kriterji ta' inkluzjoni simili għall-istudju CA209067 u l-analiżi primarja f'pazjenti b'melanoma ta' BRAF tat-tip selvaġġ (77% tal-pazjenti). L-ORR ivvalutat mill-investigatur kien 61% (95% CI: 48.9, 72.4) fil-fergħa tal-kombinazzjoni (n = 72) kontra 11% (95% CI: 3.0, 25.4) għall-fergħa ta' ipilimumab (n = 37). Ir-rati ta' OS stmati ta' sentejn u 3 snin kienu 68% (95% CI: 56, 78) u 61% (95% CI: 49, 71), rispettivament, għall-kombinazzjoni (n = 73) u 53% (95% CI: 36, 68) u 44% (95% CI: 28, 60), rispettivament, għal ipilimumab (n = 37).

Karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi

Studju randomizzat tal-fażi 3 ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab kontra sunitinib (CA209214)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 1mg/kg f'kombinazzjoni ma' nivolumab 3 mg/kg għat-trattament ta' RCC avvanzata/metastatika ġew ivvalutati fi studju b'tikketta miftuħa, randomizzat tal-fażi 3 (CA209214). Fl-istudju ħadu sehem pazjenti (ta' aktar minn 18-il sena) b'karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi avvanzata jew metastatika b'komponent ta' ċellola ċara li ma kienux ingħataw trattament preċedenti għaliha. Il-popolazzjoni tal-effikaċja primarja kienet tinkludi daww il-pazjenti b'riskju intermedjarju/fqir b'tal-anqas fattur ta' riskju pronjostiku wieħed jew aktar minn sitta skont il-kriterji tal-Konsorzju tal-Bażi tad-Dejta ta' RCC Metastatika (IMDC) (inqas minn sena miż-żmien tad-dijanjożi inizjali ta' karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi għar-randomizzazzjoni, status ta' prestazzjoni ta' Karnofsky < 80%, emoglobina inqas mill-aktar limitu baxx tan-normal, kalċju kkoreġut ta' iktar minn 10 mg/dl, għadd ta' plejtlits ikbar mil-limitu ta' fuq tan-normal, u għadd assolut ta' newtrofili akbar

mil-limitu ta' fuq tan-normal). F'dan l-istudju ħadu sehem pazjenti irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 tat-tumur tagħhom. Pazjenti bi status ta' prestazzjoni ta' Karnofsky < 70% u pazjenti b'xi storja jew b'kundizzjonijiet konkorrenti bħal metastasi fil-moħħ, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jirrikjedu immunosoppressjoni sistemika kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-punteġġ pronjostiku u r-reġjun skont l-IMDC.

Total ta' 1096 pazjent kienu randomizzati fil-prova, li minnhom 847 pazjent kellhom RCC b'riskju intermedju/fqir u kienu rċevew jew ipilimumab 1mg/kg (n = 425) mogħti ġol-vini fuq perjodu ta' nofs siegħa f'kombinazzjoni ma' nivolumab ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat għal 4 dożi segwit minn monoterapija b'nivolumab ta' 3 mg/kg kull ġimgħatejn jew sunitinib (n = 422) 50 mg kuljum, b'mod orali għal 4 ġimgħat segwit minn ġimgħatejn mingħajr trattament, kull ċiklu. It-trattament tkompla sakemm baqa' jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur saru 12-il ġimgħa wara r-randomizzazzjoni u komplew kull 6 ġimgħat minn hemm 'il quddiem għall-ewwel sena u mbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sakemm twaqqfet it-trattament, skont liema minnhom seħħ l-aħħar. It-trattament lil hinn mill-valutazzjoni inizjali tal-progressjoni li saret minn investigatur u definita skont RECIST il-verżjoni 1.1, kien permess jekk il-pazjent kien qed jikseb benefiċċju kliniku u kien qiegħed jittollera l-mediċina taħt studju kif determinat mill-investigatur. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien l-OS, l-ORR u l-PFS kif determinat minn Reviżjoni Ċentrali Indipendenti Blindata (BICR) f'pazjenti b'riskju intermedju/fqir.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati fiż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 61 sena (medda: 21-85) bi 38% ≥ li kellhom 65 sena u 8% ≥ ta' 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (73%) u bojod (87%), u 31% u 69% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80% u ta' 90 sa 100%, rispettivament. It-tul ta' żmien medjan mid-dijanjożi inizjali sar-randomizzazzjoni kien ta' 0.4 snin f'kemm il-grupp ta' ipilimumab 1 mg/kg f'kombinazzjoni ma' nivolumab 3 mg/kg u ta' sunitinib. It-tul tat-trattament medjan kien ta' 7.9 xhur (medda: jum 1-21.4⁺ xhur) f'pazjenti li kienu ngħataw trattament b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab u ta' 7.8 xhur (medda: jum 1-20.2⁺ xhur) f'pazjenti li kienu ngħataw trattament b'sunitinib. Ipilimumab ma' nivolumab tkompla wara l-progressjoni f'29% tal-pazjenti.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti b'riskju intermedju/fqir huma muriġa fit-Tabella 13 (analizi primarja b'segwitu minimu ta' 17.5 xhur u b'segwitu minimu ta' 60 xahar) u f'Figura 8 (segwitu minimu ta' 60 xahar).

Ir-riżultati tal-OS f'analizi deskrittiva addizzjonali li twettqet b'segwitu minimu ta' 60 xahar juru eżiti konsistenti mal-analizi primarja oriġinali.

Tabella 13: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'riskju intermedju/fqir (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analizi primarja segwitu minimu: 17.5 xhur		
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	140 (33%)	188 (45%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.63
99.8% CI		(0.44, 0.89)
valur-p ^{b, c}		< 0.0001
Medjan (95% CI)	NE (28.2, NE)	25.9 (22.1, NE)
Rata (95%)		
Wara 6 xhur	89.5 (86.1, 92.1)	86.2 (82.4, 89.1)
Wara 12-il xahar	80.1 (75.9, 83.6)	72.1 (67.4, 76.2)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	228 (53.6%)	228 (54.0%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.82
99.1 % CI		(0.64, 1.05)
valur-p ^{b,h}		0.0331
Medjan (95% CI)	11.6 (8.71, 15.51)	8.4 (7.03, 10.81)
Rispons ogġettiv ikkonfermat (BICR)	177 (41.6%)	112 (26.5%)
(95% CI)	(36.9, 46.5)	(22.4, 31.0)
Differenza fl-ORR (95% CI) ^d		16.0 (9.8, 22.2)
valur-p ^{e,f}		< 0.0001
Rispons komplet (CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)
Rispons parzjali (PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)
Marda stabbli (SD)	133 (31.3%)	188 (44.5%)
Tul medjan tar-rispons^g		
Xhur (medda)	NE (1.4 ⁺ -25.5 ⁺)	18.17 (1.3 ⁺ -23.6 ⁺)
Żmien medjan ghar-rispons		
Xhur (medda)	2.8 (0.9-11.3)	3.0 (0.6-15.0)
Analizi aġġornata* segwitu minimu: 60 xahar		
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	242 (57%)	282 (67%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.68
95% CI		(0.58, 0.81)
Medjan (95% CI)	46.95 (35.35, 57.43)	26.64 (22.08, 33.54)
Rata (95% CI)		
Wara 24 xahar	66.3 (61.5, 70.6)	52.4 (47.4, 57.1)
Wara 36 xahar	54.6 (49.7, 59.3)	43.7 (38.7, 48.5)
Wara 48 xahar	49.9 (44.9, 54.6)	35.8 (31.1, 40.5)
Wara 60 xahar	43.0 (38.1, 47.7)	31.3 (26.8, 35.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	245 (57.6%)	253 (60.0%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.73
95% CI		(0.61, 0.87)
Medjan (95% CI)	11.6 (8.44, 16.63)	8.3 (7.03, 10.41)
Rispons ogġettiv ikkonfermat (BICR)	179 (42.1%)	113 (26.8%)
(95% CI)	(37.4, 47.0)	(22.6, 31.3)
Differenza fl-ORR (95% CI) ^{d,e}		16.2 (10.0, 22.5)
Rispons sħiħ (CR)	48 (11.3%)	9 (2.1%)
Rispons parzjali (PR)	131 (30.8%)	104 (24.6%)
Marda stabbli (SD)	131 (30.8%)	187 (44.3%)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Durata medjana tar-rispons^g		
Xhur (firxa)	NE (50.89-NE)	19.38 (15.38-25.10)
Żmien medjan ghar-rispons		
Xhur (firxa)	2.8 (0.9-35.0)	3.1 (0.6-23.6)

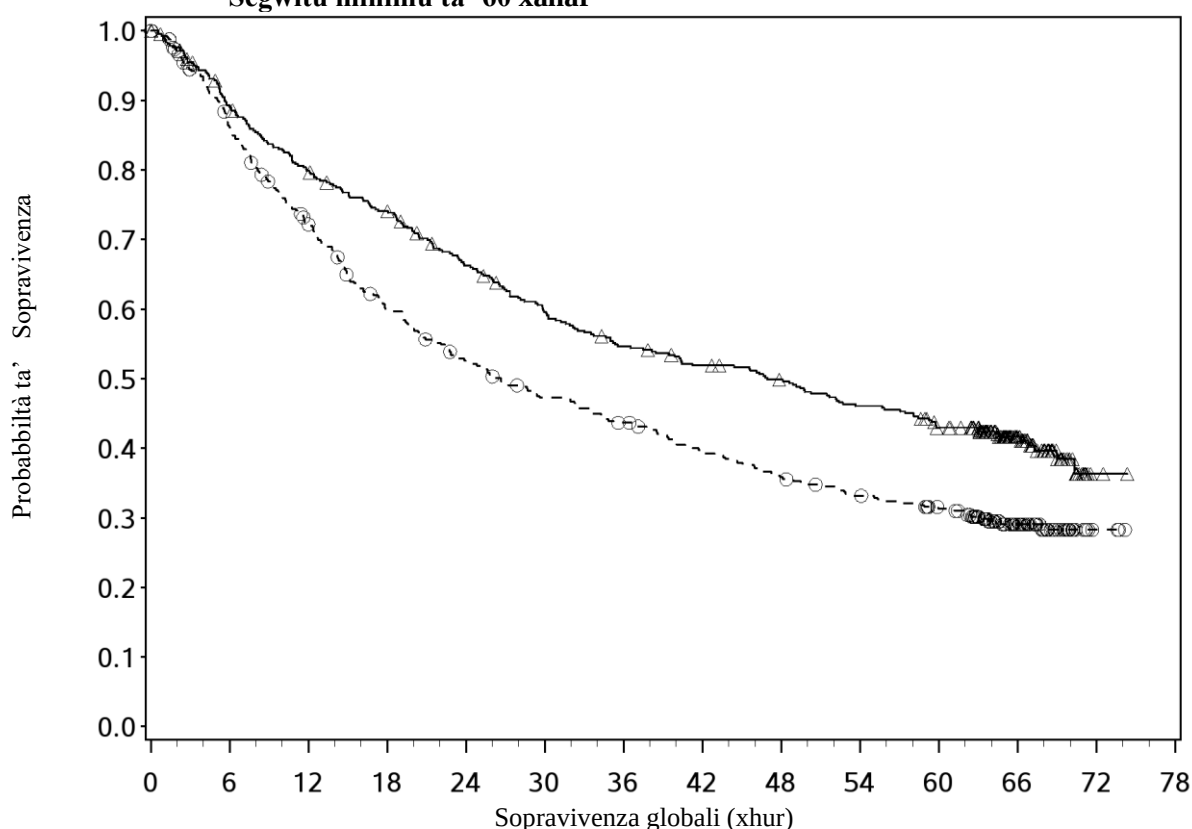
- a Abbaži ta' mudell ta' periklu proporzjonat stratifikat.
b Abbaži ta' test log-rank stratifikat.
c il-valur-p qed jiġi mqabbel ma' alpha 0.002 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.
d Differenza aġġustata għall-istrati.
e Abbaži tat-test DerSimonian-Laird stratifikat.
f il-valur-p qed jiġi mqabbel ma' alpha 0.001 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.
g Ikkalkulat permezz tal-metodu Kaplan-Meier.
h il-valur-p qed jiġi mqabbel ma' alpha 0.009 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.

"+" tindika osservazzjoni ċensurata.

NE = ma jistax jiġi stmat

* Analizi deskrittiva bbażata fuq cut-off tad-data: 26-Frar-2021.

Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'riskju intermedju/baxx (CA209214) – Segwitu minimu ta' 60 xahar



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 242/425), medjan u 95.0% CI: 46.95 (35.35, 57.43)

--○-- Sunitinib (avvenimenti: 282/422), medjan u 95.0% CI: 26.64 (22.08, 33.54)

Analizi deskrittiva aġġornata tal-OS saret meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 24 xahar. Fiż-żmien ta' din l-analizi, il-proporzjon ta' periklu kien ta' 0.66; (99.8% CI 0.48-0.91) b'166/425 avveniment fil-fergħa ta' kombinazzjoni u 209/422 avveniment fil-fergħa ta' sunitinib. F'pazjenti b'riskju intermedju/fqir, il-benefiċċju tal-OS kien osservat fil-fergħa ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab kontra sunitinib irrispettivament mill-espressjoni PD-L1 tat-tumur. L-

OS medjana għall-espressjoni PD-L1 tat-tumur $\geq 1\%$ ma ntlahqitx għal ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab u, u kienet ta' 19.61 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.52; 95% CI: 0.34, 0.78). Għall-espressjoni PD-L1 tat-tumur $< 1\%$, l-OS medjana kienet ta' 34.7 xhur għal ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab, u kienet ta' 32.2 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.70; 95% CI: 0.54, 0.92).

CA209214 irrandomizza wkoll 249 pazjent b'riskju favorevoli skont il-kriterji tal-IMDC għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab (n = 125) jew għal sunitinib (n = 124). Dawn il-pazjenti ma ġewx iwwalutati b'ħala parti mill-popolazzjoni tal-effikaċja primarja. B'segwitu minimu ta' 24 xhur, l-OS f'pazjenti b'riskju favorevoli favorevoli li kienu qed jingħataw ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbla ma' sunitinib kellha proporzjon ta' periklu ta' 1.13 (95% CI: 0.64, 1.99; p = 0.6710). B'segwitu minimu ta' 60 xhur, l-HR għall-OS kien 0.94 (95% CI: 0.65, 1.37).

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab f'pazjenti b'istoloġija taċ-ċelloli mhux ċara biss f'RCC tal-ewwel linja.

Pazjenti ta' ≥ 75 sena kienu jirrapprezentaw 8% tal-pazjenti kollha b'riskju intermedju/fqir f'CA209214, u l-kombinazzjoni ta' ipilimumab u nivolumab wriet inqas effett numeriku fuq l-OS (HR 0.97, 95% CI: 0.48, 1.95) f'dan is-sottogrupp meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali b'segwitu minimu ta' 17.5 xhur. Minhabba d-daqs żgħir ta' dan is-sottogrupp, ma tista' ssir l-ebda konklużjoni definittiva minn din id-*dejta*.

Trattament tal-ewwel linja ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Studju randomizzat ta' fażi 3 ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra 4 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu (CA2099LA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 360 mg kull 3 ġimgħat u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, open-label (CA2099LA). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew aktar) b'NSCLC istoloġikament ikkonfermat b'ħala mhux skwamuż jew skwamuż ta' Stadju IV jew rikorrenti (skont is-7^a klassifika tal-Assoċjazzjoni Internazzjonali għall-Istudju tal-Kanċer tal-Pulmun), status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1, u l-ebda terapija kontra l-kanċer preċedenti (inklud inibituri ta' EGFR u ALK). Il-pazjenti ġew irregistrati irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 tat-tumur tagħhom.

Pazjenti b'mutazzjonijiet EGFR sensitizzanti jew translokazzjonijiet ALK, metastasi fil-moħħ attivi (mhux ittrattati), meningite karċinomuża, marda awtoimmuni attiva, jew kondizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ ittrattati kienu elegibbli jekk newroloġikament irritornaw għal-linja bażi tal-inqas ġimagħtejn qabel ir-registrazzjoni, u jew ma kinux fuq il-kortikosteroidi, jew kienu fuq doża stabbli jew li kienet qed tonqos ta' < 10 mg kuljum ta' ekwivalenti għal prednisone. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istoloġija (skwamuż kontra mhux skwamuż), il-livell ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$), u s-sess (raġel kontra mara).

Total ta' 719-il pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 361) jew kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 358). Il-pazjenti fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu rċievu ipilimumab 1 mg/kg mogħti ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 360 mg mogħti ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat u kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat għal 2 ċikli. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċievu kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli; il-pazjenti mhux skwamużi setgħu jirċievu terapija ta' manteniment fakultattiva bi pemetrexed.

Il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu kienet tikkonsisti minn carboplatin (AUC 5 jew 6) u pemetrexed 500 mg/m²; jew cisplatin 75 mg/m² u pemetrexed 500 mg/m² għal NSCLC mhux skwamuż; jew carboplatin (AUC 6) u paclitaxel 200 mg/m² għal NSCLC skwamuż.

It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossicità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar. It-trattament seta' jitkompla wara progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien meqjus li kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont l-investigatur. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba avveniment avvers attribwit għal ipilimumab kienu permessi li jkomplu l-monoterapija b'nivolumab. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat wara l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju għall-ewwel 12-il xahar, imbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-trattament tal-istudju twaqqfet.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' CA2099LA kienu ġeneralment ibbilanċjati fil-gruppi kollha tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 65 sena (medda: 26-86) b'51 % ta' età ta' ≥ 65 sena u 10 % ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (89%) u rġiel (70%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (31%) jew 1 (68%), 57 % tal-pazjenti b'PD-L1 $\geq 1\%$ u 37 % b'PD-L1 $< 1\%$, 31 % kellhom istoloġija skwamuża u 69 % kellhom istoloġija mhux skwamuża, 17 % kellhom metastasi fil-moħħ, u 86 % kienu jpejpu qabel/kienu jpejpu. L-ebda pazjent ma rċieva immunoterapija preċedenti.

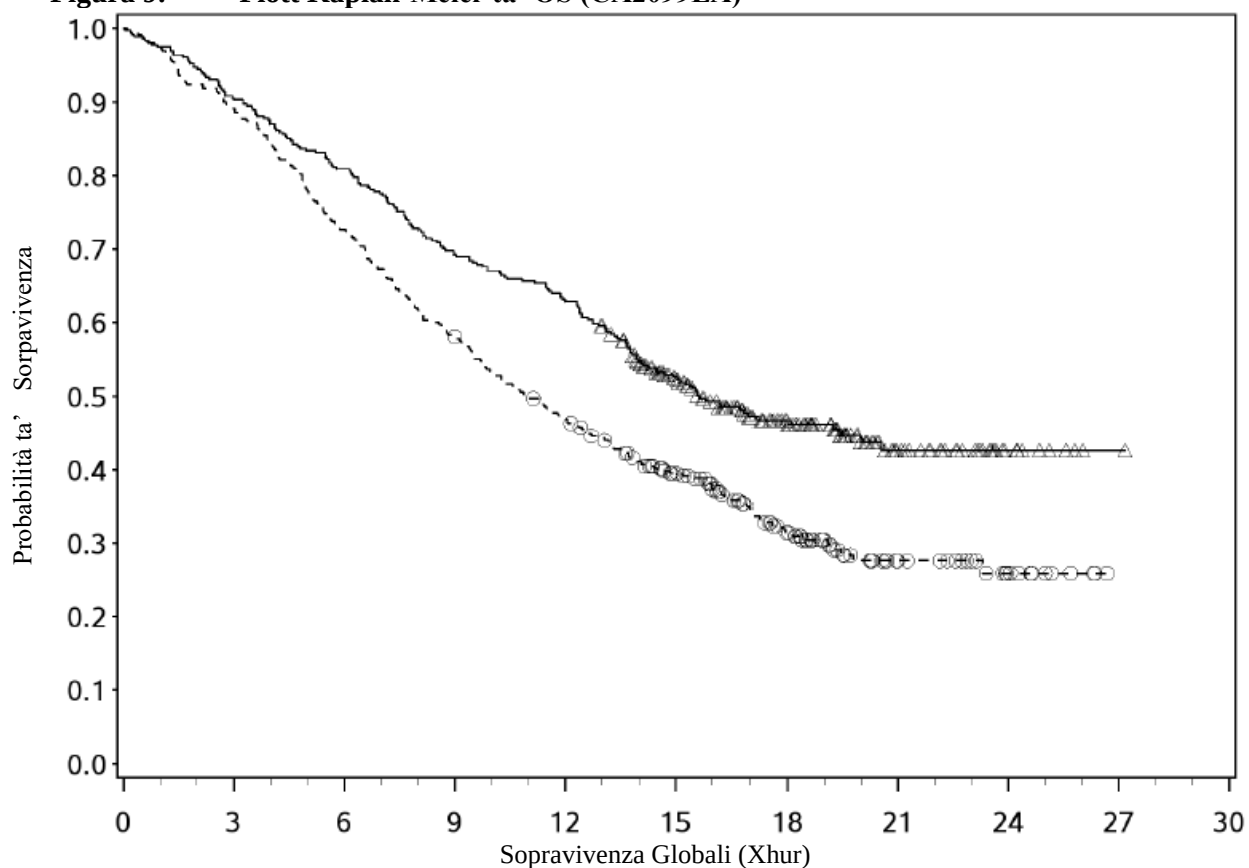
Il-miżura tal-eżitu tal-effikaċja primarja ta' CA2099LA kienet l-OS. Punti aħħarin tal-effikaċja addizzjonali kienu l-PFS, l-ORR, u d-durata tar-rispons kif ivvalutata mill-BICR.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fl-OS, il-PFS, u l-ORR għal pazjenti randomizzati għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinum meta mqabbla ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha fl-analiżi interim speċifikata qabel meta kienu osservati 351 avveniment (87 % tan-numru ppjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali). Is-segwitu minimu għall-OS kien ta' 8.1 xhur.

Ir-rizultati tal-effikaċja huma muriġa f'Figura 9 (analizi tal-OS aġġornata b'segwitu minimu ta' 12.7 xhur) u Tabella 14 (analizi primarja b'segwitu minimu ta' 8.1 xhur).

Analizi aġġornata tal-effikaċja saret meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 12.7 xhur (ara Figura 9). Meta saret din l-analiżi, il-proporzjon ta' periklu għall-OS kien ta' 0.66 (95% CI: 0.55, 0.80) u l-proporzjon ta' periklu għall-PFS kien ta' 0.68 (95% CI: 0.57, 0.82).

Figura 9: Plott Kaplan-Meier ta' OS (CA2099LA)



Numru ta' Indivdwi f'Riskju

Nivolumab + ipilimumab + kimoterapija										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Kimoterapija										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kimoterapija (avvenimenti: 190/361), medjan u 95% CI: 15.64 (13.93, 19.98)
 ---○--- Kimoterapija (avvenimenti: 242/358), medjan u 95% CI: 10.91 (9.46, 12.55)

Tabella 14: Riżultati tal-effikaċja (CA2099LA)

	Ipilimumab + nivolumab + kimoterapija (n = 361)	kimoterapija (n = 358)
Sopravivenza Globali		
Avvenimenti	156 (43.2%)	195 (54.5%)
Proporzjon ta' periklu (96.71% CI) ^a		0.69 (0.55, 0.87)
Valur-p log-rank stratifikat ^b		0.0006
Medjan (xhur) (95 % CI)	14.1 (13.24, 16.16)	10.7 (9.46, 12.45)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	80.9 (76.4,84.6)	72.3 (67.4,76.7)
Sopravivenza minghajr Progressjoni		
Avvenimenti	232 (64.3%)	249 (69.6%)
Proporzjon ta' periklu (97.48% CI) ^a		0.70 (0.57, 0.86)
Valur-p log-rank stratifikat ^c		0.0001
Medjan (xhur) ^d (95% CI)	6.83 (5.55, 7.66)	4.96 (4.27, 5.55)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	51.7 (46.2, 56.8)	35.9 (30.5, 41.3)

	Ipilimumab + nivolumab + kimoterapija (n = 361)	kimoterapija (n = 358)
Rata ta' Rispons Globali^e	136 (37.7%)	90 (25.1%)
(95 % CI)	(32.7, 42.9)	(20.7, 30.0)
Valur-p tat-test CMH stratifikat ^f	0.0003	
Rispons komplet (CR)	7 (1.9%)	3 (0.8%)
Rispons parzjali (PR)	129 (35.7%)	87 (24.3%)
Durata tar-Rispons		
Medjan (xhur)	10.02	5.09
(95% CI) ^d	(8.21, 13.01)	(4.34, 7.00)
% b'durata ta' ≥ 6 xhur ^g	74	41

^a Ibbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat.

^b Il-valur-p huwa mqabbal mal-alfa allokati ta' 0.0329 għal din l-analiżi interim.

^c Il-valur-p huwa mqabbal mal-alfa allokati ta' 0.0252 għal din l-analiżi interim.

^d Stima ta' Kaplan-Meier.

^e Proporzjon ma' rispons shiħ jew parzjali; CI bbażat fuq il-Metodu Clopper u Pearson.

^f Il-valur-p huwa mqabbal mal-alfa allokati ta' 0.025 għal din l-analiżi interim.

^g Ibbażat fuq stimi tad-durata ta' rispons ta' Kaplan-Meier.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Terapija sistemika sussegwenti giet riċevuta minn 28.8 % u 41.1 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u kimoterapija, rispettivament. Immunoterapija sussegwenti (inkluż anti-PD-1, anti-PD-L1, u anti-CTLA4) giet riċevuta minn 3.9 % u 27.9 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u kimoterapija, rispettivament.

Fl-istudju CA2099LA, analiżi deskrittiva tas-sottogrupp relattiva għall-kimoterapija, il-benefiċċju fl-OS deher f'pazjenti ttrattati b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija b'istoloġija skwamuża (HR [95% CI] 0.65 [0.46, 0.93], n = 227) u f'pazjenti b'istoloġija mhux skwamuża (HR [95% CI] 0.72 [0.55, 0.93], n = 492).

Tabella 15 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS, PFS, u ORR skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur f'analiżi tas-sottogrupp speċifikata minn qabel.

Tabella 15: Riżultati tal-effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab +kimoterapija	kimo- terapi- ja	ipilimumab + nivolumab + kimo- terapija	kimo- terapija	ipilimumab + nivolumab + kimo- terapija	kimo- terapija	ipilimumab + nivolumab + kimo- terapija	kimo- terapija
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% sa 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Proporzjon ta' Periklu ta' OS (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)	
Proporzjon ta' Periklu ta' PFS (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)	
% ta' ORR	31.1	20.9	41.9	27.6	37.8	24.5	48.7	30.9

^a Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

Total ta' 70 pazjent bl-NSCLC li kellhom ≥ 75 sena ġew irregistrati fl-istudju CA2099LA (37 pazjent fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija u 33 pazjent fil-fergħa tal-kimoterapija). HR ta' 1.36 (95% CI: 0.74, 2.52) fl-OS u HR ta' 1.12 (95% CI: 0.64, 1.96) fil-PFS ġie osservat għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija kontra kimoterapija fi hdan dan is-sottogrupp tal-istudju. L-ORR kienet ta' 27.0 % fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u

kimoterapija u 15.2 % fil-fergħa ta' kimoterapija. Tlieta u erbghin fil-mija tal-pazjenti li kellhom ≥ 75 sena waqqfu t-trattament b'ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija. Id-dejta tal-effikaċja u tas-sigurtà ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

F'analizi tas-sottogrupp, ġie osservat tnaqqis fil-benefiċċju ta' sopravivenza għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija meta mqabbel mal-kimoterapija f'pazjenti li qatt ma kienu jpejpu. Madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva minn din id-dejta.

Malignant pleural mesothelioma

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra l-kimoterapija (CA209743)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħatejn ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, open-label (CA209743). L-istudju kien jinkludi pazjenti (18-il sena jew aktar) b'mesotelioma plewrali malinna kkonfermata istoloġikament u li ma kinitx ittrattata qabel, ta' istoloġija epitelojode jew mhux epitelojode, status tal-prestazzjoni ECOG 0 jew 1, u l-ebda radjuterapija palljattiva fi żmien 14-il jum mill-ewwel terapija tal-istudju. Il-pazjenti ħadu sehem irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom.

Pazjenti b'mesotelioma peritoneali primittiva, perikardijaka, tat-testikoli, jew vaġinali tunika, mard interstizjali tal-pulmun, mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jehtieġu immunosoppressjoni sistemika, u metastazi tal-moħħ (sakemm ma titneħħiex b'intervent kirurġiku jew tiġi ttrattata b'radjuterapija stereotassika u ebda evoluzzjoni fi żmien 3 xhur qabel l-inkluzjoni fl-istudju) ġew esklużi mill-prova. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istoloġija (epitelojode kontra sarkomatojode jew sottotipi ta' istoloġija mħallta) u s-sess (raġel kontra mara).

Total ta' 605 pazjenti ġew randomizzati sabiex jirċievu jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab (n = 303) jew kimoterapija (n = 302). Il-pazjenti fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab irċewew ipilimumab 1 mg/kg għal 30 minuta permezz ta' infużjoni ġol-vini kull 6 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg għal 30 minuta permezz ta' infużjoni ġol-vini kull ġimgħatejn sa sentejn. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċewew kimoterapija sa 6 ċikli (kull ċiklu kien ta' 21 jum). Il-kimoterapija kienet tikkonsisti minn cisplatin 75 mg/m² u pemetrexed 500 mg/m² jew carboplatin 5 AUC u pemetrexed 500 mg/m².

It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew sa 24 xahar. It-trattament seta' jitkompli lil hinn mill-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien ikkunsidrat li qed jikseb benefiċċju kliniku mill-investigatur. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija ta' kombinazzjoni minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu l-monoterapija b'nivolumab. Valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat wara l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju għall-ewwel 12-il xahar, u mbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sakemm twaqqfet it-trattament tal-istudju.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' CA209743 ġeneralment kienu bbilanċjati fil-gruppi kollha ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 69 sena (firxa: 25-89) bi 72 % ta' età ta' ≥ 65 sena u 26 % ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (85%) u rġiel (77%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (40%) jew 1 (60%), 80 % tal-pazjenti b'PD-L1 ≥ 1 % u 20 % b'PD-L1 < 1 %, 75 % kellhom istoloġija epitelojode u 25 % kellhom istoloġija mhux epitelojode.

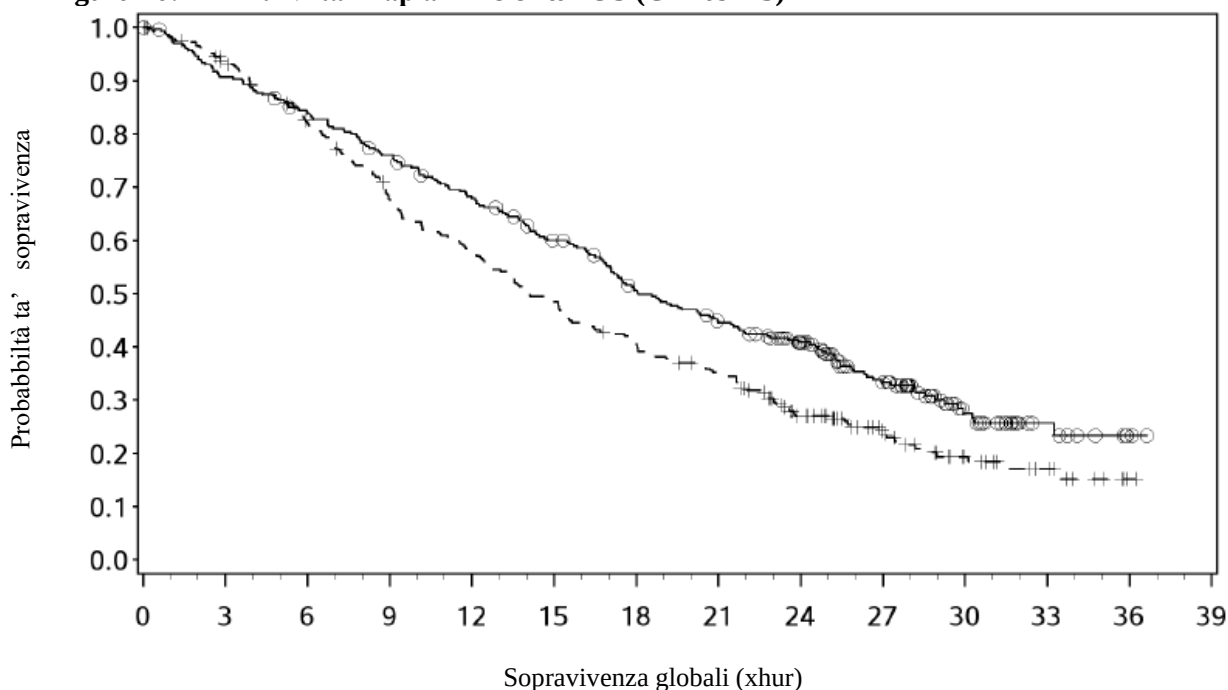
Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja ta' CA209743 kien l-OS. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja ewlenin kienu l-PFS, l-ORR, u d-durata tar-rispons kif ivvalutati mill-BICR bl-użu tal-kriterji ta' RECIST modifikati għal mesotelioma plewrali. Analizi deskrittiva għal dawn il-punti aħharin sekondarji hija ppreżentata f'Tabella 16.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti randomizzati għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbel ma' kimoterapija fl-analizi interim speċifikata minn qabel meta

ġew osservati 419-il avveniment (89% tal-ġhadd ippjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali). Is-segwitu minimu għall-OS kien ta' 22 xahar.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma muriġa f'Figura 10 u f'Tabella 16.

Figura 10: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-OS (CA209743)



Numru ta' Individi f'Riskju													
Nivolumab + ipilimumab													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemotherapy													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 200/303), medjan u 95% CI: 18.07 (16.82, 21.45)
 ---+--- Kimoterapija (avvenimenti: 219/302), medjan u 95% CI: 14.09 (12.45, 16.23)

Tabella 16: Efficacy results (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	kimoterapija (n = 302)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	200 (66%)	219 (73%)
Proporzjon ta' riskju (96.6% CI) ^a	0.74 (0.60, 0.91)	
Valur-p log-rank stratifikat ^b	0.002	
Medjan (xhur) ^c (95 % CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Rata (95% CI) wara 24 xahar ^c	41% (35.1, 46.5)	27% (21.9, 32.4)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	218 (72%)	209 (69%)
Proporzjon ta' riskju (95% CI) ^a	1.0 (0.82, 1.21)	
Median (months) ^c (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	kimoterapija (n = 302)
Overall response rate	40%	43%
(95% CI)	(34.1, 45.4)	(37.1, 48.5)
Rispons shih (CR)	1.7%	0
Rispons parzjali (PR)	38%	43%
Tul tar-rispons		
Medjan (xhur) ^c	11.0	6.7
(95% CI)	(8.1, 16.5)	(5.3, 7.1)

^a Mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox.

^b Il-valur-p huwa mqabbel mal-alfa allokat ta' 0.0345 għal din l-analiżi interim.

^c Kaplan-Meier estimate.

Terapija sistemika sussegwenti giet riċevuta minn 44.2 % u 40.7 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u tal-kimoterapija, rispettivament. Immunoterapija sussegwenti (inkluż anti-PD-1, anti-PD-L1, u anti-CTLA4) giet riċevuta minn 3.3 % u 20.2 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u tal-kimoterapija, rispettivament.

Tabella 17 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS, il-PFS, u l-ORR skont l-istoloġija f' analiżi tas-sottogruppi speċifikati minn qabel.

Tabella 17: Riżultati tal-effikaċja skont l-istoloġija (CA209743)

	Epithelioid (n = 471)		Non-epithelioid (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chemotherapy (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chemotherapy (n = 67)
Sopravivenza globali				
Avvenimenti	157	164	43	55
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.85 (0.68, 1.06)		0.46 (0.31, 0.70)	
Medjan (xhur) (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)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	41.2 (34.7, 47.6)	31.8 (25.7, 38.1)	39.5 (27.5, 51.2)	9.7 (3.8, 18.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni				
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	1.14 (0.92, 1.41)		0.58 (0.38, 0.90)	
Medjan (xhur) (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)
Overall response rate (95% CI) ^b	38.6% (32.3, 45.1)	47.2% (40.7, 53.8)	43.3% (31.2, 56.0)	26.9% (16.8, 39.1)
Tul tar-rispons	8.44	6.83	24.02	4.21
Medjan (xhur) (95% CI) ^c	(7.16, 14.59)	(5.59, 7.13)	(8.31, N.A.)	(2.79, 7.03)

^a Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

^b L-intervall ta' kunfidenza huwa bbażat fuq il-metodu Clopper u Pearson.

^c Il-medjan huwa kkalkolat bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier

Tabella 18 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS, il-PFS, u l-ORR skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur fil-linja bażi f' analiżi tas-sottogruppi speċifikati minn qabel.

Tabella 18: Efficacy results by tumour PD-L1 expression (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	chemotherapy (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	chemotherapy (n = 219)
Sopravivenza globali				
Avvenimenti	40	58	150	157
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.94 (0.62, 1.40)		0.69 (0.55, 0.87)	
Medjan (xhur) (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)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	38.7 (25.9, 51.3)	24.6 (15.5, 35.0)	40.8 (34.3, 47.2)	28.3 (22.1, 34.7)
Sopravivenza minghajr progressjoni				
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	1.79 (1.21, 2.64)		0.81 (0.64, 1.01)	
Medjan (xhur) (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)
Overall response rate (95% CI) ^c	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 Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat

^b Il-medjan huwa kkalkolat bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier.

^c L-intervall ta' kunfidenza huwa bbażat fuq il-metodu Clopper u Pearson.

Total ta' 157 pazjent b'MPM ta' ≥ 75 sena ġew irreġistrati fl-istudju CA209743 (78 fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u 79 fil-fergħa tal-kimoterapija). HR ta' 1.02 (95% CI: 0.70, 1.48) fl-OS ġie osservat għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra kimoterapija fi hdan dan is-sottogrupp tal-istudju. Intweriet rata oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar meta mqabbla mal-pazjenti kollha li rċewew ipilimumab flimkien ma' nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, minhabba n-natura esploratorja ta' din l-analiżi tas-sottogruppi, ma tista' tinsilet ebda konklużjoni definitiva.

Kancer kolorettali dMMR jew MSI-H

Studju open-label ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab vs kimoterapija f'pazjenti b'CRC dMMR jew MSI-H li gatt ma' hadu trattament fl-ambjent metastatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 1 mg/kg flimkien ma' nivolumab 240 mg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dożi, segwiti b' monoterapija b' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat fit-trattament tal-ewwel linja ta' CRC li ma jistax jitneħħa jew metastatiku b'tumur magħruf bl-istatus MSI-H jew dMMR ġew evalwati fi studju open-label randomizzat, b'bosta ferġat, ta' fażi 3 (CA2098HW). Il-ferġat tat-trattament studjat kienu jinkludu monoterapija b' nivolumab, nivolumab flimkien ma' ipilimumab, jew l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija. L-istatus MSI-H jew dMMR tat-tumur kien iddeterminat skont l-istandard ta' prattika lokali permezz ta' assaġġi tal-PCR, NGS jew IHC. Valutazzjoni ċentrali tal-istatus MSI-H bl-użu tat-test tal-PCR (Idylla MSI) u tal-istatus dMMR bl-użu tat-test IHC (Omnis MMR) twettqet retrospettivament fuq kampjuni tat-tumur tal-pazjenti użati għad-determinazzjoni lokali tal-istatus MSI-H/dMMR. Il-pazjenti bi status MSI-H/dMMR ikkonfermat minn kwalunkwe test ċentrali ffurmaw il-popolazzjoni ta' effikaċja primarja. Il-pazjenti b' metastasi fil-moħħ li kienu sintomatiċi, kellhom mard awtoimmunitarju attiv, użaw kortikosteroidi sistemiċi jew immunosoppressanti, jew kienu ġew ittrattati b'inibituri tal-punti ta' kontroll ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-post tat-tumur (lemin vs xellug). Il-pazjenti li ġew

randomizzati għall-fergħa tal-kimoterapija setgħu jirċievu ipilimumab flimkien ma' nivolumab mal-progressjoni vvalutata minn BICR.

Total ta' 303 pazjenti li ma kinux ġew ittrattati qabel, fl-ambjent metastatiku, ġew randomizzati għall-istudju, inkluż 202 pazjenti għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab u 101 pazjent għall-kimoterapija. Fosthom 255 kellhom status MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment, 171 fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u 84 fil-fergħa tal-kimoterapija. Il-pazjenti fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab irċievu ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 240 mg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dozi, segwiti minn monoterapija b' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċievu: mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, u fluorouracil) ma' bevacizumab jew cetuximab jew mingħajr l-ebda minnhom: Bolus ta' oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², u fluorouracil 400 mg/m² segwit minn fluorouracil 2 400 mg/m² għal 46 siegħa kull ġimgħtejn. Bevacizumab 5 mg/kg jew cetuximab 500 mg/m² mogħtija qabel mFOLFOX6 kull ġimgħtejn; jew FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, u fluorouracil) ma' bevacizumab jew cetuximab jew mingħajr l-ebda minnhom: Bolus ta' irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m², u fluorouracil 400 mg/m² u fluorouracil 2 400 mg/m² għal 46 siegħa kull ġimgħtejn. Bevacizumab 5 mg/kg jew cetuximab 500 mg/m² mogħtija qabel FOLFIRI kull ġimgħtejn. It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab sa 24 xahar. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu fuq nivolumab bħala sustanza waħedha. Il-valutazzjonijiet tat-tumuri skont RECIST v1.1 twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa, imbagħad kull 8 ġimgħat wara dan, sa ġimgħa 96, imbagħad kull 16-il ġimgħa sa ġimgħa 146, imbagħad kull 24 ġimgħa.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti kollha randomizzati li ma kinux ġew ittrattati qabel għal mard metastatiku kienu: l-età medjana kienet 63 sena (medda: 21 sa 87), b'46% ta' età ta' ≥ 65 sena u 18% ta' età ta' ≥ 75 sena; 46% kienu rġiel u 86% kienu Bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (54%) u ≥ 1 (46%); il-post tat-tumur kien fuq il-lemin jew fuq ix-xellug għal 68% u 32% tal-pazjenti, rispettivament; u 39 pazjent kellhom sindrome ta' Lynch ikkonfermat fost il-223 pazjent bi status magħruf. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti li ma kinux ġew ittrattati qabel għal mard metastatiku b' MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment kienu konsistenti mal-pazjenti kollha li ma kinux ġew ittrattati qabel li ġew randomizzati. Fost il-101 pazjent randomizzati biex jirċievu kimoterapija, 88 irċievu kimoterapija skont il-protokoll, inkluż korsijiet li fihom oxaliplatin (58%) u korsijiet li fihom irinotecan (42%). Barra minn hekk, 66 pazjent irċievu sustanza mmirata, jew bevacizumab (64%) jew cetuximab (11%).

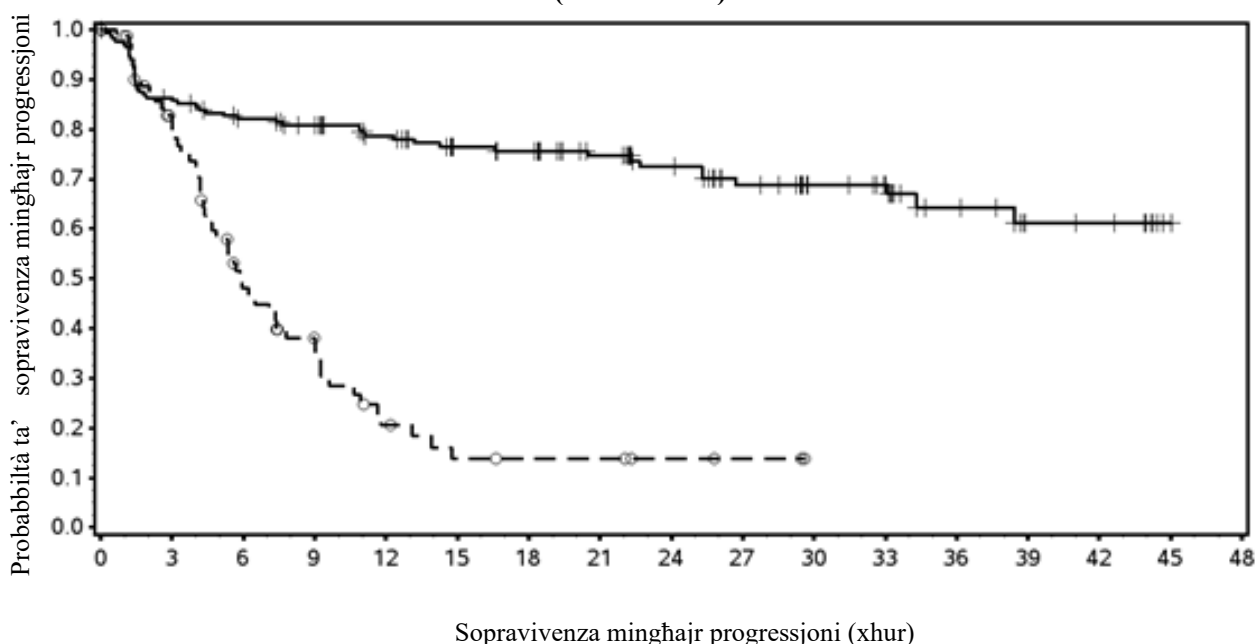
Kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja tal-istudju kien il-PFS ivvalutata skont il-BICR skont RECIST 1.1. Il-kejl addizzjonali tal-effikaċja kien jinkludi l-ORR ivvalutata skont il-BICR, l-OS, u t-tul tar-rispons.

L-istudju lahaq il-punt aħhari primarju, fl-analiżi interim ippjanata, li wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS ivvalutata skont il-BICR għal pazjenti b' MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment randomizzati għall-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbla mal-fergħa tal-kimoterapija. Ir-riżultati tal-PFS ivvalutata skont il-BICR huma ppreżentati fit-Tabella 19 u fil-Figura 11. Fil-mument ta' din l-analiżi interim, il-punti aħharin l-oħrajn, inkluż id-*data* mill-fergħa tal-monoterapija b' nivolumab, ma ġewx ittestjati, minhabba l-ġerarkija tal-ittestjar.

Tabella 19: Ir-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti tal-ewwel linja b'CRC MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment (CA2098HW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	kimoterapija (n = 84)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Avvenimenti	48 (28%)	52 (62%)
Proporzjon ta' periklu	0.21	
95% CI	(0.14, 0.32)	
valur p ^b	< 0.0001	
Medjan (95% CI) (xhur)	NR (38.4, NR)	5.9 (4.4, 7.8)
^a Segwitu medjan ta' 31.5 xhur (medda: 6.1 sa 48.4 xhur).		
^b Abbażi ta' test log-rank b'żewġ naħat stratifikat		

Figura 11: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS f'pazjenti tal-ewwel linja b'CRC MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment (CA2098HW)



Numru ta' individwi f'riskju
Nivolumab + ipilimumab

171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Kimoterapija																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 48/171), medjan u 95% CI: N.A. (38.44, N.A.)
 ---O--- Kimoterapija (avvenimenti: 52/84), medjan u 95% CI: 5.85 (4.37, 7.79)

Studju open-label ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'CRC dMMR jew MSI-H f'pazjenti li rċievew kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 1 mg/kg flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg għat-trattament ta' CRC metastatiku dMMR jew MSI-H giet evalwata fi studju ta' Fażi 2, multiċentriku, open-label, ta' fergħa waħda (CA209142).

L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew aktar) bi status tad-dMMR jew MSI-H determinat lokalment, li kellhom progressjoni tal-marda matul, wara jew kienu intolleranti għal, terapija preċedenti b'fluoropyrimidine u oxaliplatin jew irinotecan. Il-pazjenti li kellhom it-trattament preċedenti tagħhom l-iktar riċenti fl-ambjent agġuvanti suppost kellhom progress fi jew sa 6 xhur minn meta l-kimoterapija agġuvanti giet kompluta. Il-pazjenti kellhom punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 u ġew irregistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b'metastasi fil-

mohħ attiva, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtiegu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju.

Total ta' 119-il pazjent ġew ittrattati b'ipilimumab 1 mg/kg mogħti ġol-vini għal 90 minuta flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg mogħti ġol-vini għal 60 minuta kull 3 ġimgħat għal 4 doži segwit minn monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħtejn. It-trattament kompli sakemm ġie osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. Il-valutazzjonijiet tat-tumur skont RECIST verżjoni 1.1 saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa u kull 12-il ġimgħa wara dan. Il-kejl tal-eżitu primarju kien l-ORR ivvalutata mill-investigatur. Il-kejl tal-eżitu sekondarju kien l-ORR ivvalutata mill-BICR u r-rata ta' kontroll tal-marda. L-analiżi tal-ORR kienet tinkludi t-tul ta' u ż-żmien sar-rispons. Il-kejl tal-eżitu esploratorju kien jinkludi l-PFS u l-OS.

L-età medjana kienet ta' 58 sena (medda: 21-88) bi 32 % ta' età ta' ≥ 65 sena u 9 % ta' età ta' ≥ 75 sena, 59% kienu rġiel u 92 % kienu bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi kien 0 (45%) jew 1 (55%), 25% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet BRAF, 37% kellhom mutazzjonijiet KRAS, u 12% ma kinux magħrufa. Mill-119-il pazjent ittrattat, 109 kienu rċiew kimoterapija preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine fl-ambjent metastatiku u 9 fl-ambjent aġġuvanti. Qabel ir-reġistrazzjoni fl-istudju, mill-119-il pazjent ittrattat, 118 (99%) kienu rċiew fluorouracil, 111 (93%) kienu rċiew oxaliplatin, 87 (73%) kienu rċiew irinotecan bħala parti minn terapiji preċedenti; 82 (69%) kienu rċiew trattament preċedenti b'fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan. Tlieta u għoxrin fil-mija, 36%, 24%, u 16% irċiew 1, 2, 3, jew 4 terapiji preċedenti jew aktar rispettivament, u 29% tal-pazjenti kienu rċiew inibitur EGFR.

Ir-riżultati tal-effikaċja (segwitu minimu 46.9 xhur; segwitu medjan 51.1 xhur) huma muriġa f'Tabella 20.

Tabella 20: Riżultati tal-effikaċja (CA209142) f'pazjenti b'CRC dMMR jew MSI-H*

ipilimumab + nivolumab	
(n = 119)	
Rispons oġġettiv ikkonfermat, n (%)	77 (64.7)
(95% CI)	(55.4, 73.2)
Rispons shiħ (CR), n (%)	15 (12.6)
Rispons parzjali (PR), n (%)	62 (52.1)
Marda stabbli (SD), n (%)	25 (21.0)
Tul tar-rispons	
Medjan (medda), xhur	NR (1.4, 58.0+)
Żmien medjan għar-rispons	
Xhur (medda)	2.8 (1.1, 37.1)

* skont il-valutazzjoni tal-investigatur

“+” tiffisser osservazzjoni ċċensurata.

NR = ma ntlahaqx

L-ORR ivvalutata mill-BICR kienet 61.3% (95% CI: 52.0, 70.1), inkluż rata ta' CR ta' 20.2% (95% CI: 13.4, 28.5), rata ta' PR ta' 41.2% (95% CI: 32.2, 50.6) u marda stabbli rappurtata fi 22.7%. Il-valutazzjonijiet tal-BICR kienu ġeneralment konsistenti mal-valutazzjoni tal-investigatur. Ir-rispons ikkonfermat ġie osservat irrispettivament mill-istatus ta' mutazzjoni BRAF jew KRAS, u mil-livelli ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur.

Mill-119-il pazjent, 11 (9.2%)-il pazjent kellhom ≥ 75 sena. L-ORR vvalutata mill-investigatur f'pazjenti ta' ≥ 75 sena kienet 45.5% (95% CI: 16.7, 76.6).

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra l-kimoterapija bħala trattament tal-ewwel għażla (CA209648)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab kienu evalwati fi studju tal-fażi 3 randomizzat, ikkontrollat b'sustanza attiva, u open-label (CA209648). L-istudju inkluda pazjenti adulti (18-il sena u aktar) b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi esofagali (OSCC) avvanzata rikorrenti jew metastatika li ma tistax titneħħa u li ma għetx ittrattata fil-passat. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom, u l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur kienet determinata bl-użu tal-assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom karċinoma taċ-ċelluli skwamużi jew karċinoma taċ-ċelluli adenoskwamużi tal-esofagu, li ma setgħux jiġu ttrattati b'kimoradjazzjoni u/jew operazzjoni. Kimoterapija, radjoterapija jew kimoradjoterapija aġġuvanti, neoaġġuvanti, jew definittiva minn qabel kienet permessa jekk kienet għet mogħtija bħala parti minn kors b'intenzjoni li jittratta qabel ir-reġistrazzjoni fil-prova. Il-pazjenti li kellhom punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , kellhom metastasi tal-moħħ li kienu sintomatiċi, kellhom mard awtoimmuni attiv, użaw kortikosterojdi jew immunosoppressanti sistemiċi, jew pazjenti li kienu f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm jew fistla minhabba invażjoni evidenti tat-tumur f'organi biswit it-tumur esofagali kienu esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istatus PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ jew mhux determinat), ir-reġjun (l-Asja tal-Lvant vs. il-bqija tal-Asja vs. il-bqija tad-dinja), l-istatus tal-prestazzjoni ta' ECOG (0 vs. 1), u n-numru ta' organi b'metastasi (≤ 1 vs. ≥ 2).

Total ta' 649 pazjenti ġew randomizzati sabiex jirċievu jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab ($n = 325$), jew kimoterapija ($n = 324$), rispettivament. Minn dawn, 315-il pazjent kellhom espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur $\geq 1\%$, 158 fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab u 157 fil-fergħa tal-kimoterapija. Il-pazjenti fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab irċievu ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħatejn. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċievu fluorouracil 800 mg/m²/jum b'għoti ġol-vina f'jiem 1 sa 5 (għal 5 ijiem), u cisplatin 80 mg/m² b'għoti ġol-vina f'jum 1 (ta' ċiklu ta' 4 ġimgħat). It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija ta' kombinazzjoni minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu nivolumab bħala sustanza waħedha.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati fil-gruppi kollha tat-trattament. F'pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ta' $\geq 1\%$, l-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 26-85), 8.2% kellhom ≥ 75 sena, 81.8% kienu rġiel, 73.1% kienu Asjatiċi, u 23.3% kienu bojod. Il-pazjenti kellhom konferma istoloġika ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi (98.9%) jew karċinoma taċ-ċelluli adenoskwamużi (1.1%) fl-esofagu. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (45.2%) jew 1 (54.8%).

Il-kejl tar-riżultati tal-effikaċja primarja kien PFS (skont BICR) u OS evalwati f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ta' $\geq 1\%$. Il-punti ta' tmiem sekondarji skont l-ittejtjar ġerarkiku speċifikat minn qabel kienu jinkludu OS, PFS (skont BICR), u ORR (skont BICR) fil-pazjenti randomizzati kollha. L-evalwazzjonijiet tat-tumur skont RECIST v1.1 twettqu kull 6 ġimgħat sa ġimgħa 48 (inkluż ġimgħa 48) imbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fl-analiżi primarja speċifikata minn qabel, b'segwitu minimu ta' 13.1 xhur, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'OS f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ta' $\geq 1\%$. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 21.

Tabella 21: Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ta' $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	kimoterapija^a (n = 157)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	106 (67.1%)	121 (77.1%)
Proporzjon ta' periklu (98.6% CI) ^b	0.64 (0.46, 0.90)	
valur-p ^c	0.0010	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	13.70 (11.24, 17.02)	9.07 (7.69, 9.95)
Rata (95% CI) fi 12-il xahar ^d	57.1 (49.0, 64.4)	37.1 (29.2, 44.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni^e		
Avvenimenti	123 (77.8%)	100 (63.7%)
Proporzjon ta' periklu (98.5% CI) ^b	1.02 (0.73, 1.43)	
valur-p ^c	0.8958	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	4.04 (2.40, 4.93)	4.44 (2.89, 5.82)
Rata (95% CI) fi 12-il xahar ^d	26.4 (19.5, 33.9)	10.5 (4.7, 18.8)
Rata tar-rispons globali, n (%)^e		
(95% CI)	56 (35.4) (28.0, 43.4)	31 (19.7) (13.8, 26.8)
Rispons shih	28 (17.7)	8 (5.1)
Rispons parzjali	28 (17.7)	23 (14.6)
Tul tar-rispons^e		
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	11.83 (7.10, 27.43)	5.68 (4.40, 8.67)
Firxa	1.4 ⁺ , 34.5 ⁺	1.4 ⁺ , 31.8 ⁺

^a Fluorouracil u cisplatin.

^b Abbażi ta' mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^c Abbażi ta' test log-rank b'żewġ naħat stratifikat

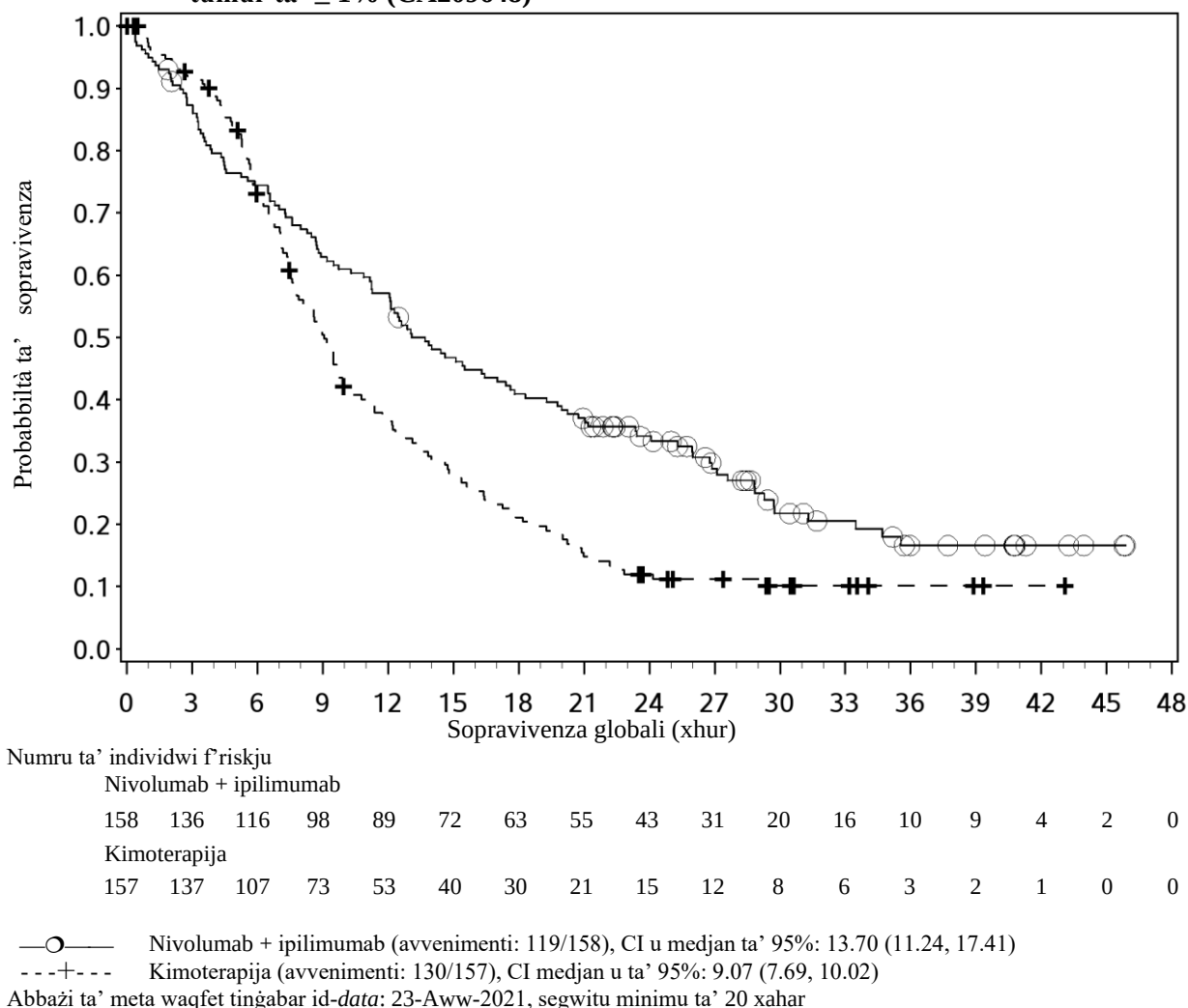
^d Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier.

^e Evalwat minn BICR.

F'analizi deskrittiva agġornata b'segwitu minimu ta' 20 xahar, it-titjib fl-OS kien konsistenti mal-analizi primarja. L-OS medjana kienet ta' 13.70 xhur (95% CI: 11.24, 17.41) għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra 9.07 xhur (95% CI: 7.69, 10.02) għall-kimoterapija (HR = 0.63; 95% CI: 0.49, 0.82). L-PFS medjana kienet ta' 4.04 xhur (95% CI: 2.40, 4.93) għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra 4.44 xhur (95% CI: 2.89, 5.82) għall-kimoterapija (HR = 1.02; 95% CI: 0.77, 1.34). L-ORR kienet ta' 35.4% (95% CI: 28.0, 43.4) għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab kontra 19.7% (95% CI: 13.8, 26.8) għall-kimoterapija.

Il-kurvi Kaplan-Meier tal-OS b'segwitu minimu ta' 20 xahar huma murija f'Figura 12.

Figura 12: Il-kurvi Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumur ta' $\geq 1\%$ (CA209648)



Karċinoma epatoċellulari

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ipilimumab 3 mg/kg flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dożi, segwiti b' monoterapija ta' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat fit-trattament tal-ewwel linja ta' karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avvanzata (HCC) ġew evalwati fi studju open-label, ikkontrollat b'mod attiv, randomizzat, ta' fażi 3 (CA2099DW). L-istudju inkluda pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar) b'HCC ikkonfermata istoloġikament, Child-Pugh tal-Klassi A, status tal-prestazzjoni tal-ECOG 0 jew 1, u l-ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat. Esofagogastroduodenoskopija ma kinitx meħtieġa qabel ir-registrazzjoni. L-istudju rreġistra adulti li l-marda tagħhom ma' kinitx soġġetta għal terapiji kirurġiċi u/jew lokoreġjonali jew li pprogressat warajhom. Terapija sistemika neoagġuvanti jew agġuvanti preċedenti kienet permessa. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali, trapjant tal-fwied preċedenti, storja ta' enċefalopatija epatika (fi żmien 12-il xahar mir-randomizzazzjoni), axxite klinikament sinifikanti, kundizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, infezzjoni bl-HIV, jew koinfezzjoni attiva bil-virus tal-epatite B (HBV) u l-virus tal-epatite C (HCV) jew HBV u l-virus tal-epatite D (HDV) ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-etjoloġija (HBV vs. HCV vs. mhux virali), invażjoni makrovaskulari u/jew tixrid ekstraepatiku (preżenti jew assenti), u livelli ta' alpha-fetoprotein (≥ 400 jew < 400 ng/ml).

Total ta' 668 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu ipilimumab flimkien ma' nivolumab ($n = 335$) jew l-għażla tal-investigatur ($n = 333$) ta' lenvatinib jew sorafenib. Fil-fergħa tal-għażla tal-investigatur, 85% u 15% tal-pazjenti ttrattati rċewew lenvatinib jew sorafenib, rispettivament. Il-pazjenti fil-fergħa ta' ipilimumab flimkien ma' nivolumab irċievu ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat

flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 doži, segwiti minn monoterapija b' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat. Il-pazjenti fil-fergħa tal-għażla tal-investigatur irċewew jew lenvatinib 8 mg mill-halq darba kuljum (jekk il-piż tal-ġisem kien < 60 kg) jew 12 mg mill-halq darba kuljum (jekk il-piż tal-ġisem kien ≥ 60 kg), jew sorafenib 400 mg mill-halq darbtejn kuljum. It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew sa 24 xahar. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu fuq nivolumab bħala sustanza waħedha. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru fil-linja bażi, wara r-randomizzazzjoni f' ġimgħa 9 u ġimgħa 16, imbagħad kull 8 ġimgħat sa 48 ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa wara dan sal-progressjoni tal-marda, it-twaqqif tat-trattament, jew il-bidu ta' trattament sussegwenti.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilaċjati fost il-gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet 66 sena (medda: 20 sa 89) bi 53% tal-pazjenti ≥ 65 sena u 16% ≥ 75 sena, 53% tal-pazjenti kienu Bojod, 44% kienu Asjatiċi, 2.2% kienu Suwed, u 82% kienu rġiel. L-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien 0 (71%) jew 1 (29%). Erbgħa u tletin fil-mija (34%) tal-pazjenti kellhom infezzjoni bl-HBV, 28% kellhom infezzjoni bl-HCV, u 36% ma kellhom l-ebda evidenza ta' infezzjoni bl-HBV jew l-HCV. Dsatax fil-mija (19%) tal-pazjenti kellhom mard tal-fwied ikkważat mill-alkoħol u 11% kellhom mard tal-fwied xaħmi ikkważat mill-alkoħol. Il-magġoranza tal-pazjenti kellhom l-istadju C tal-marda ta' BCLC (73%) fil-linja bażi, 19% kellhom l-istadju B, u 6% kellhom l-istadju A. Il-pazjenti b'punteġġi ta' Child-Pugh ta' 5, 6, u ≥ 7 kienu 77%, 20%, u 3%, rispettivament. Total ta' 54% tal-pazjenti kellhom tixrid ekstraepatiku; 25% kellhom invażjoni makrovaskulari; u 33% kellhom livell ta' AFP ≥ 400 µg/L.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fl-OS u fl-ORR għal pazjenti randomizzati għal ipilimumab flimkien ma' nivolumab meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur ta' lenvatinib jew sorafenib. Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija fit-Tabella 22 u l-Figura 13.

Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja f' pazjenti b'HCC tal-ewwel linja (CA2099DW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib jew sorafenib (n = 333)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	194 (58%)	228 (68%)
Medjana (xhur) (95% CI)	23.7 (18.8, 29.4)	20.6 (17.5, 22.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.79 (0.65, 0.96)	
valur p ^c	0.0180	
Rata ta' Rispons Globali, n (%)^d	121 (36.1)	44 (13.2)
(95% CI)	(31.0, 41.5)	(9.8, 17.3)
valur-p ^e	< 0.0001	
Rispons shih (%)	23 (6.9)	6 (1.8)
Rispons parzjali (%)	98 (29.3)	38 (11.4)
Durata tar-Rispons (xhur)^d		
Medjana (95% CI)	30.4 (21.2, N.A.)	12.9 (10.2, 31.2)

^a Segwitu minimu ta' 26.8 xhur. Segwitu minimu ta' 35.2 xhur.

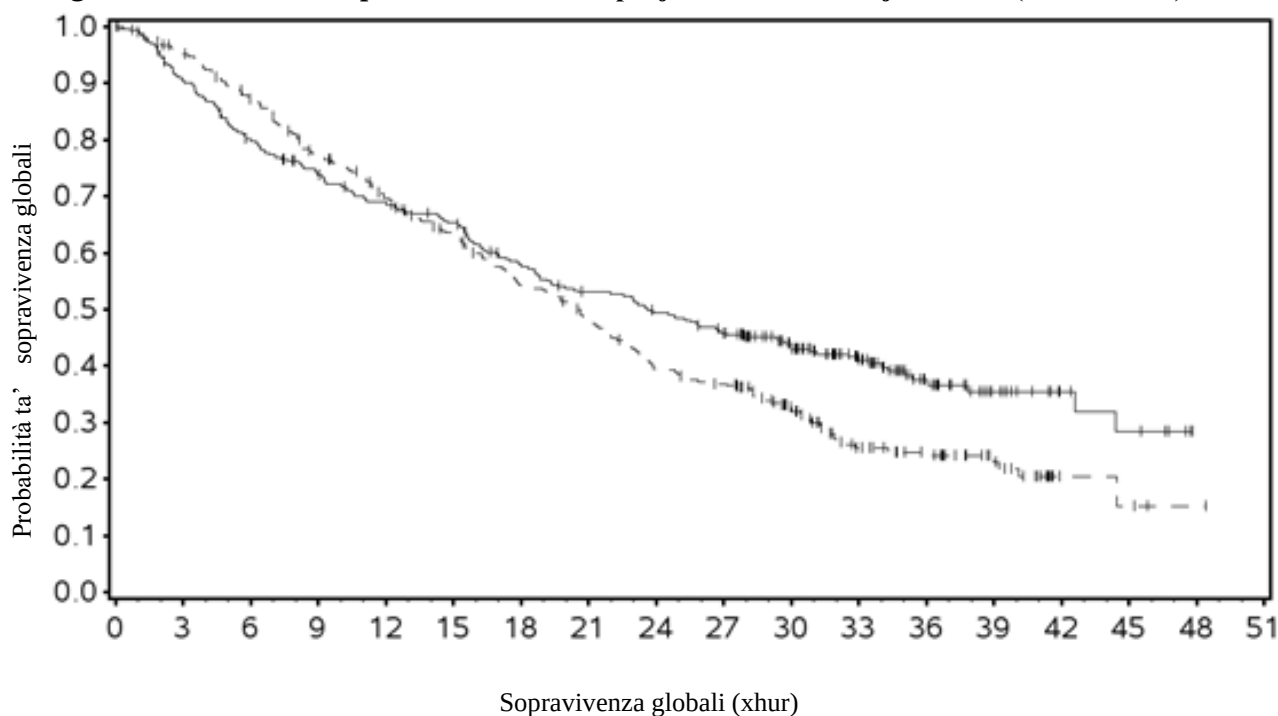
^b Abbażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^c Abbażi ta' test log-rank stratifikat fuq żewġ nahat. Konfinarju għal sinifikanza statistika: valur p ta' ≤ 0.0257.

^d Ivvalutata minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

^e Abbażi ta' test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat fuq żewġ nahat. Konfinarju għal sinifikanza statistika: valur p ta' ≤ 0.025.

Figura 13: Kurva Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti tal-ewwel linja b'HCC (CA2099DW)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

L-ghazla tal-investigatur

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 194/335), medjan u 95% CI: 23.66 (18.33, 29.44)

--- Lenvatinib jew sorafenib (avvenimenti: 228/333), medjan u 95% CI: 20.63 (17.48, 22.54)

Popolazzjoni pedjatrika

Ipilimumab b'hala monoterapija

L-istudju CA184070 kien studju b'hafna ċentri, ta' Fażi 1, bit-tikketta mikxufa, b'eskallazzjoni tad-doża ta' ipilimumab f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' ≥ 1 sena sa ≤ 21 sena b'tumuri malinni solidi, li jistgħu jitkejlu/evalwabbli, mhux trattabbli, rikaduti jew refrattorji mingħajr opzjoni kurattiva b'terapija standard. L-istudju rrekluta 13-il pazjent < 12 -il sena u 20 pazjenti ≥ 12 -il sena. Ipilimumab ingħata kull 3 ġimgħat għal 4 dożi u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn dak inhar 'il quddiem fin-nuqqas ta' tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża (DLT, dose limiting toxicity) u progressjoni tal-marda. Il-punti tat-tmieni primarji kienu s-sigurtà u l-farmakokinetika (PK). Minn pazjenti ta' 12-il sena jew aktar b'melanoma avanzata, ipilimumab 5 mg/kg ingħata lil 3 pazjenti u ipilimumab 10 mg/kg ingħata lil 2 pazjenti. Marda stabbli inkisbet f'żewġ pazjenti bid-doża ta' ipilimumab 5 mg/kg, wiehed b'tul ta' żmien ta' > 22 xahar.

L-istudju CA184178 kien studju mhux randomizzat, b'hafna ċentri, bit-tikketta mikxufa ta' Fażi 2, f'pazjenti adolexxenti minn 12 sa < 18 -il sena b'melanoma malinna tal-Istadju III jew tal-Istadju IV li ma tistax tingata ittrattata jew mhux ittrattata qabel. Ipilimumab ingħata kull 3 ġimgħat għal 4 dożi. Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien ta' rata ta' sopravvivenza ta' sena. Il-punti aħħarin sekondarji tal-effikaċja tal-aqwa rata ta' rispons globali (BORR, best overall response rate), tal-marda stabbli (SD, stable disease), tar-rata ta' kontroll tal-mard (DCR, disease control rate) u tas-sopravvivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) kienu bbażati fuq kriterji tal-mWHO u ddeterminati mill-valutazzjoni tal-investigatur. Ġiet evalwata wkoll is-sopravvivenza globali (OS, Overall survival). Fil-Ġimgħa 12 saret valutazzjoni tat-tumur. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal tal-inqas sena. Ipilimumab 3 mg/kg ingħata lil erba' pazjenti u ipilimumab 10 mg/kg ingħata lil tmien pazjenti. Hafna mill-pazjenti kienu rġiel (58%) u bojod (92%). L-età medjana kienet ta' 15-il sena.

Inkisbet marda stabbli għal 260 ġurnata f'pazjent wiehed fuq ipilimumab 3 mg/kg u għal madwar 14-il xahar f'pazjent wiehed fuq ipilimumab 10 mg/kg. Żewġ pazjenti ttrattati b'ipilimumab 10 mg/kg esperjenzaw rispons parzjali, li wiehed minnhom kien rispons b'saħħtu għal aktar minn sena. Riżultati addizzjonali tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 23.

Tabella 23: Riżultati tal-effikaċja f'CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
Sena OS (%) (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)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	2.6 (2.3, 8.5)	2.9 (0.7, NE ^a)
OS medjana (xhur) (95% CI)	18.2 (8.9, 18.2)	Mhux milhuqa (5.2 NE)

^a NE = ma tistax tiġi stmata

Ipilimumab mogħti flimkien ma' nivolumab

Studju CA209070 kien studju open-label, b'fergħa waħda, ta' konferma tad-doża u ta' espansjoni tad-doża, ta' fażi 1/2 ta' nivolumab bħala sustanza waħedha u f'kombinazzjoni ma' ipilimumab f'pazjenti pedjatriċi u żgħażaġh b'tumuri solidi jew ematoloġiċi rikorrenti jew refrattarji, inkluż newroblastoma, osteosarkoma, rabdomijosarkoma, sarkoma ta' Ewing, melanoma avanzata, cHL u limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL). Fost il-126 pazjent ittrattati, 97 kienu pazjenti pedjatriċi ta' bejn 12-il xahar u 18-il sena. Mis-97 pazjent pedjatriku, 64 kienu ttrattati b'monoterapija b'nivolumab (3 mg/kg mogħtija ġol-vini għal 60 minuta kull ġimagħtejn) u 33 kienu ttrattati b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab (nivolumab 1 mg/kg jew 3 mg/kg mogħtija ġol-vini għal 60 minuta f'kombinazzjoni ma' ipilimumab 1 mg/kg mogħtija ġol-vini għal 90 minuta kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi, segwit minn nivolumab 3 mg/kg bħala monoterapija kull ġimagħtejn). Il-pazjenti rċewew jew nivolumab bħala monoterapija għal medjan ta' żewġ dożi (medda: 1, 89) jew ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab għal medjan ta' żewġ dożi (medda: 1, 24). Il-miżuri ewlenin tar-riżultat primarju kienu s-sigurtà, it-tollerabilità u l-attività kontra t-tumur kif evalwat minn ORR u OS deskrittivi.

Fost l-64 pazjent pedjatriku ttrattati b'monoterapija ta' nivolumab, 60 kienu pazjenti b'rispons evalwabbli (melanoma n = 1, tumuri solidi n = 47 u tumuri ematoloġiċi n = 12). Fit-48 pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli b'melanoma jew tumuri solidi, ma ġie osservat l-ebda rispons oġġettiv. Fit-12-il pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli b'tumuri ematoloġiċi, ORR kienet 25.0% (95% CI: 5.5, 57.2), inkluż rispons komplet wiehed f'cHL u żewġ risponsi parzjali, wiehed f'cHL u l-ieħor f'NHL. Fl-analiżijiet deskrittivi għall-64 pazjent pedjatriku ttrattati b'monoterapija b'nivolumab, l-OS medjana kienet ta' 6.67 xhur (95% CI: 5.98, NA); 6.14 xhur (95% CI: 5.39, 24.67) għal pazjenti b'melanoma jew tumuri solidi, u ma ntlahqitx għal pazjenti b'tumuri ematoloġiċi.

Fost it-30 pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli ttrattati b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab (tumuri solidi ohra minbarra melanoma biss), ma ġie osservat l-ebda rispons oġġettiv. Għat-33 pazjent pedjatriku ttrattati b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab, l-OS medjana kienet ta' 8.25 xhur (95% CI: 5.45, 16.95) f'analizijiet deskrittivi.

L-istudju CA209908 kien studju kliniku ta' fażi 1b/2, b'fergħa sekwenzjali, open-label ta' monoterapija ta' nivolumab u ipilimumab flimkien ma' nivolumab f'pazjenti adulti pedjatriċi u żgħażaġh b'tumuri malinni primarji tas-CNS ta' grad għoli, inkluż glijoma intrinsika diffuża ta' pontine (DIPG), glijoma ta' grad għoli, medulloblastoma, ependimoma u sottotipi rikorrenti ohra ta' tumuri malinni tas-CNS ta' grad għoli (eż., Pineoblastoma, tumor teratojde/rabbdojd atipiku, u tumuri tas-CNS embrijonali). Mill-151 pazjent pedjatriku (minn ≥ 6 xhur sa < 18-il sena) irreġistrati fl-istudju, 77 ġew ikkurati b'monoterapija ta' nivolumab (3 mg/kg kull ġimagħtejn) u 74 ġew ikkurati b'ipilimumab 1 mg/kg flimkien ma' nivolumab 3 mg/kg, kull 3 ġimgħat għal 4 dożi, segwiti minn monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn. Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu OS fil-koorti ta' DIPG u PFS iivalutat mill-investigatur, abbażi tal-kriterji ta' RANO, għat-tipi l-ohra kollha ta' tumor. Il-medjan tal-OS fil-koorti ta' DIPG kien ta' 10.97 xhur (80 % CI: 9.92, 12.16)

f'pazjenti kkurati b'monoterapija ta' nivolumab u 10.50 xhur (80 % CI: 9.10, 12.32) f'pazjenti kkurati b'ipilimumab moghti flimkien ma' nivolumab. Għat-tipi l-oħra kollha ta' tumuri pedjatriċi tas-CNS studjati, il-PFS medjan varja minn 1.23 sa 2.35 xhur f'pazjenti kkurati b'monoterapija ta' nivolumab u minn 1.45 sa 3.09 xhur f'pazjenti kkurati b'ipilimumab moghti flimkien ma' nivolumab. Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat fl-istudju bl-eċċezzjoni ta' pazjent wieħed b'ependimoma kkurat b'monoterapija ta' nivolumab li kellu rispons parzjali. Ir-riżultati għal OS, PFS, u ORR osservati fl-istudju CA209908 ma jissuġġerixxux titjib klinikament sinifikanti fuq dak li hu mistenni f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' ipilimumab giet studjata f'785 pazjent b'melanoma avvanzata li rċivew dozi ta' induzzjoni li kienu jvarjaw minn 0.3 sa 10 mg/kg moghtija darba kull 3 ġimġhat għal 4 dozi. Is- C_{max} , is- C_{min} u l-AUC ta' ipilimumab instabu li kienu proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża eżaminata. Wara l-ghoti ta' dozi ripetuti ta' ipilimumab kull 3 ġimġhat, is-CL instabet li ma kintix tiddependi fuq il-hin, u kienet osservata akkumulazzjoni sistemika minima kif evidenti minn indiċi ta' akkumulazzjoni ta' 1.5 darbiet jew inqas. L-istat fiss ta' ipilimumab intlaħaq sat-tielet doża. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, inkisbu l-parametri medji (perċentwal tal-koeffiċjent tal-varjazzjoni) li ġejjin ta' ipilimumab: nofs-ħajja ta' 15.4 jiem (34.4%); CL sistemika ta' 16.8 ml/h (38.1%); u volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.47 l (10.1%). Il-medja (koeffiċjent perċentwali ta' varjazzjoni) -ta' ipilimumab - C_{min} li nkisbet fl-istat fiss b'kors ta' induzzjoni ta' 3 mg/kg kienet ta' 19.4 µg/ml (74.6%).

Is-CL ta' ipilimumab żdiedet ma' zieda fil-piż tal-ġisem u ma' zieda fl-LDH fil-linja bażi; madankollu, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal zieda fl-LDH jew fil-piż tal-ġisem wara l-ghoti fuq bażi ta' mg/kg. Is-CL ma kintx affettwa mill-età (medda 23-88 sena), mis-sess, mill-użu konkomitanti ta' budesonide jew ta' dacarbazine, mill-istatus tal-prestazzjoni, mill-istatus tal-HLA-A2*0201, minn indeboliment epatiku ħafif, minn indeboliment tal-kliewi, minn immunogeniċità, u minn terapija preċedenti kontra l-kanċer. L-effett tar-razza ma ġiex eżaminat għax ma kienx hemm *dejta* biżżejjed fi gruppi etniċi mhux Kawkasi. Ma sarux studji kkontrollati biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' ipilimumab fil-popolazzjoni pedjatrika jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Skont l-analiżi dwar ir-rispons mill-esponiment f'497 pazjent b'melanoma avvanzata, l-OS kien indipendenti mit-terapija sistemika li nġhatat qabel ta' kontra l-kanċer u żdied b'konċentrazzjonijiet oġhla C_{min} ta' ipilimumab fil-plażma.

YERVOY f'kombinazzjoni ma' nivolumab: Meta ipilimumab 1 mg/kg inġhata f'kombinazzjoni ma' nivolumab 3 mg/kg, is-CL ta' ipilimumab naqqset b'1.5% u s-CL ta' nivolumab żdiedet b'1%, liema tibdil ma kienx ikkunsidrat klinikament rilevanti. Meta ipilimumab 3 mg/kg inġhata flimkien ma' nivolumab 1 mg/kg, is-CL ta' ipilimumab żdied b'9% u s-CL ta' nivolumab żdied b'29%, liema tibdil ma kienx ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Meta nġhata f'kombinazzjoni ma' nivolumab, is-CL ta' ipilimumab żdiedet b'5.7% fil-preżenza ta' antikorpi kontra ipilimumab u s-CL ta' nivolumab żdiedet b'20% fil-preżenza ta' antikorpi kontra nivolumab. Dan it-tibdil ma kienx ikkunsidrat klinikament rilevanti.

YERVOY flimkien ma' nivolumab u kimoterapija: Meta ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimġhat inġhata flimkien ma' nivolumab 360 mg kull 3 ġimġhat u ma' 2 ċikli ta' kimoterapija, is-CL ta' ipilimumab żdiedet b'madwar 22 % u s-CL ta' nivolumab naqqset b'madwar 10 %, li ma ġiex meqjus bħala klinikament rilevanti.

Indeboliment tal-kliewi

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *dejta* minn studji kliniċi f'pazjenti b'melanoma metastatika, indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat li kien jeżisti minn qabel ma influwenzax is-CL

ta' ipilimumab. *Dejta* klinika u farmakokinetika b'indeboliment tal-kliewi sever hi limitata; il-htieġa potenzjali għal aġġustament tad-doża ma tistax jiġi stabbilita.

Indeboliment tal-fwied

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *dejta* minn studji kliniċi f'pazjenti b'melanoma metastatika, indeboliment epatiku ħafif li kien jeżisti minn qabel ma influwenzax is-CL ta' ipilimumab. *Dejta* klinika u farmakokinetika b'indeboliment tal-fwied moderat hi limitata; il-htieġa potenzjali għal aġġustament tad-doża ma tistax tiġi stabbilita. L-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied sever ma ġie identifikat fl-istudji kliniċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal monoterapija b'ipilimumab, abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni bl-użu ta' *dejta* miġbura disponibbli minn 565 pazjent minn 4 studji tal-fażi 2 fuq l-adulti (N = 521) u 2 studji pedjatriċi (N = 44), is-CL ta' ipilimumab żdiedet ma' żieda fil-piż tal-ġisem fil-linja bażi. L-età (2-87 sena) ma kellha l-ebda effett klinikament importanti fuq is-CL ta' ipilimumab. Il-medja ġeometrika stmata tas-CL hija ta' 8.72 ml/sieġha f'pazjenti adolexxenti ta' bejn ≥ 12 u < 18 -il sena. L-espożizzjonijiet fl-adolexxenti huma komparabbli għal daww fl-adulti li jirċievu l-istess mg/kg doża. Skont is-simulazzjoni fl-adulti u fit-tfal, l-espożizzjoni komparabbli hi miksuba fl-adulti u fit-tfal bid-doża rakkomandata ta' 3 mg/kg kull tliet ġimgħat.

Għal ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab, l-esponimenti għal ipilimumab u nivolumab f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq huma mistennija li jkunu komparabbli għal daww f'pazjenti adulti bid-doża rakkomandata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi dwar dożi ripetuti ġol-vini fix-xadini, b'mod ġenerali, ipilimumab ġie ttollerat tajjeb. Reazzjonijiet avversi medjati bl-immunità ġew osservati b'mod mhux frekwenti (~3%) u kienu jinkludu kolite (li rriżultat f'mewt waħda), dermatite, u reazzjoni għall-infużjoni (possibbilment minhabba l-hruġ akut ta' citokine li rriżulta minn rata mghaġġla ta' injezzjoni). Fi studju wieħed, deher tnaqqis fil-piż tat-tirojde u tat-testikoli mingħajr sejbiet istopatoloġiċi ta' appoġġ; ir-relevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa.

L-effetti ta' ipilimumab fuq l-iżvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid ġew investigati fi studju fuq xadini cynomolgus. Xadini tqal ingħataw ipilimumab kull 3 ġimgħat mill-bidu tal-organogenezi fl-ewwel simestru sal-ħlas, f'livelli ta' esponiment (AUC) simili jew oġġla minn daww assoċjati mad-doża klinika ta' 3 mg/kg ta' ipilimumab. Ma kinux identifikati effetti avversi relatati mat-trattament fuq ir-riproduzzjoni matul l-ewwel żewġ trimestri tat-tqala. Mit-tielet trimestru, iż-żewġ gruppi mogħtija ipilimumab esperjenzaw inċidenza oġġla ta' abort, twelid ta' trabi mejda, ħlas qabel iż-żmien (b'piż korrispondenti aktar baxx fit-twelid), u mortalità tat-trabi meta mqabbla mal-annimali ta' kontroll; dawn is-sejbiet kienu dipendenti fuq id-doża. Barra minn hekk, kienu identifikati abnormalitajiet esterni jew vixxerali tal-iżvilupp fis-sistema urogenitali ta' 2 trabi esposti *in utero* għal ipilimumab. Tarbija femminili waħda kellha aġenesi renali unilaterali tal-kilwa tax-xellug u l-ureteru, u tarbija maskili wieħed kellu uretra mhux perforata bis-sadd assoċjat tal-awrina u edema taħt il-ġilda tal-iskrotu. Ir-relazzjoni ta' dawn il-malformazzjonijiet mat-trattament mhijiex ċara.

Ma twettqux studji biex jiġu evalwati l-potenzjal mutaġeniku u karċinoġeniku ta' ipilimumab. L-istudji tal-fertilità ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tris hydrochloride (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochloride)
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara l-ftuħ

Mill-aspett mikrobijologiku, għadarba jinfetħ, il-prodott mediċinali għandu jiġi infuż jew dilwit u infuż immedjatement. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-konċentrat mhux dilwit jew dilwit (bejn 1 u 4 mg/ml) intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C u 2°C sa 8°C. Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni għall-infużjoni (mhux dilwit jew dilwita) tista' tinħażen għal sa 24 siegħa fi friġġ (2°C sa 8°C) jew fit-temperatura tal-kamra (20°C sa 25°C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).
Tagħmlux fil-frیża.
Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ jew dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml ta' konċentrat f'kunjett (hġieg ta' Tip I) b'tapp (lastku tal-butyl miksi) u sigill flip-off (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1.
40 ml ta' konċentrat f'kunjett (hġieg ta' Tip I) b'tapp (lastku tal-butyl miksi) u sigill flip-off (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Il-preparazzjoni għandha titwettaq minn persunal imharreġ b'konformità mar-regoli ta' prattika tajba, b'mod partikolari fir-rigward ta' asepsis.

Kif tikkalkula d-doża:

Monoterapija ta' ipilimumab jew ipilimumab flimkien ma' nivolumab:

Id-doża preskritta għall-pazjent tingħata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża preskritta, ikkalkula d-doża totali li għandha tingħata. Jista' jkun meħtieġ iżjed minn kunjett wieħed ta' YERVOY biex tagħti d-doża totali għall-pazjent.

- Kull kunjett ta' 10 ml ta' YERVOY jipprovdi 50 mg ta' ipilimumab; kull kunjett ta' 40 ml jipprovdi 200 mg ta' ipilimumab.
- Id-doża totali ta' ipilimumab f' mg = il-piż tal-pazjent f' kg × id-doża preskritta f' mg/kg.
- Il-volum ta' konċentrat ta' YERVOY biex tipprepara d-doża (ml) = id-doża totali f' mg, diviża b' 5 (il-qawwa ta' konċentrat ta' YERVOY hi ta' 5 mg/ml).

Kif tipprepara l-infużjoni:

Oqgħod attent biex tiżgura mmanigġjar asettiku meta tipprepara l-infużjoni.

YERVOY jista' jintuża għal għoti fil-vini jew:

- mingħajr dilwizzjoni, wara t-trasferiment għal go kontenitur tal-infużjoni bl-użu ta' siringa sterili adattata; jew
- wara li jiġi dilwit għal sa 5 darbiet tal-volum oriġinali ta' konċentrat (sa 4 partijiet tad-dilwent ma' 1 parti ta' konċentrat). Il-konċentrazzjoni finali għandha tvarja minn 1 sa 4 mg/ml. Biex tiddilwi l-konċentrat ta' YERVOY, tista' tuża jew:
 - sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni; jew
 - 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni

PASS 1

- Halli l-ammont xieraq ta' kunjetti ta' YERVOY joqogħdu fit-temperatura tal-kamra għal madwar 5 minuti.
- Eżamina l-konċentrat ta' YERVOY għal frak jew tibdil fil-kulur. Il-konċentrat ta' YERVOY huwa likwidu mingħajr lewn sa isfar mitfi, ċar għal ftit opalexxenti li jista' jkun fih frak ħafif (ftit). Tużahx jekk ikun hemm ammont mhux tas-soltu ta' frak u sinjali ta' tibdil fil-kulur.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ta' YERVOY billi tuża siringa sterili adattata.

PASS 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat għal go flixkun tal-ħġieġ jew borża għall-infużjonijiet fil-vini (tal-PVC jew mhux tal-PVC) sterili, bl-arja miġbuda 'l barra.
- Jekk applikabbli, iddilwi bil-volum meħtieġ ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni. Għal preparazzjoni faċli, il-konċentrat jista' wkoll jitferra' direttament f'borża mimlija għal-lest li fiha l-volum xieraq ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/mL (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni. Hallat bil-mod l-infużjoni billi ddawwar b'idejk.

Għoti:

L-infużjoni b'YERVOY m'għandhiex tingħata bħala imbutatura ġol-vini jew bħala injezzjoni bolus. Agħti l-infużjoni ta' YERVOY ġol-vina fuq perjodu ta' 30 minuta.

L-infużjoni b'YERVOY m'għandhiex tiġi infuża fl-istess ħin fl-istess linja intravenuża ma' sustanzi oħra. Uża linja tal-infużjoni separata għall-infużjoni.

Uża sett tal-infużjoni u filtru in-line, sterili, mhux piroġeniku, li ma tantx jehel mal-proteini tad-demem (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni b'YERVOY hija kompatibbli ma':

- settijiet tal-infużjoni tal-PVC
- filters in-line tal-polyetherfulfone (0.2 µm sa 1.2 µm) u tan-nylon (0.2 µm)

Laħlaħ il-linja bis-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tmiem tal-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/698/001-002

9. DEJTA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Dejta tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju 2011
Dejta tal-aħħar tiġdid: 21 ta' April 2016

10. DEJTA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
L-Istati Uniti

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U
L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li mistennija jippreskrivu YERVOY jiġu pprovduti bi/ikollhom aċċess għal li ġej biex jipprovdu lill-pazjenti tagħhom:

- Kard għall-Pazjent

Elementi ewlenin għall-Kard għall-Pazjent:

- Informazzjoni li ipilimumab jista' jikkawża effetti sekondarji serji f'bosta partijiet tal-ġisem li jistgħu jwasslu għal mewt jekk ma jiġux indirizzati minnufih.
- Talba sabiex it-tabib jiġi informat bil-kundizzjonijiet mediċi kollha qabel it-trattament.
- Deskrizzjoni tas-sintomi ewlenin ta' irARs u reazzjonijiet severi għall-infużjoni u tal-importanza li dawn jiġu nnotifikati minnufih lit-tabib li jkun qiegħed jagħti t-trattament jekk isehħu sintomi, jew jekk is-sintomi jippersistu jew jaggravaw.
 - Gastrointestinali: dijarrea, ippurgar bid-demm, uġiġh addominali, dardir, jew rimettar
 - Fwied: sfurija tal-ġilda jew tal-abjad ta' għajnejk, fsada, awrina skura
 - Ġilda: raxx, bżieža u/jew tqaxxir, feriti fil-ħalq
 - Nervituri: dgħufija, tmewwit jew tmemnim f'saqajk, idejk jew wiċċek
 - Glandoli tal-ormoni: tibdil fil-piż, uġiġh ta' ras, thossok għajjen/a, sturdament jew ħass ħazin, tibdil fl-imġiba, bħal inqas aptit sesswali, tkun irritabbli jew tinsa malajr, ġuħ u/jew għatx eċċessiv, tibdil fl-ammont u/jew il-frekwenza tal-awrina
 - Pulmun: qtugħ ta' nifs, sogħla, uġiġh fis-sider
 - Għajnejn: vista mċajpra, tibdil fil-vista, uġiġh fl-għajnejn,
 - Reazzjonijiet severi għall-infużjoni: deni, tkexkix ta' bard, fwawar, qtugħ ta' nifs
- L-importanza li ma tippruvax tittratta inti stess kwalunkwe sintomu mingħajr ma tikkonsulta mal-professjonista tat-Trattament tas-saħħa tagħhom l-ewwel.
- 'Placeholder' inkluz il-weblink tal-Fuljett ta' Tagħrif fuq is-sit elettroniku tal-EMA.
- L-importanza li l-Kard għall-Pazjent li toqgħod f'kartiera u li tinqala', tingarr kull hin sabiex din tintwera fil-viżti mediċi kollha lil professjonisti tat-trattament tas-saħħa oħrajn differenti minn dak li kiteb ir-riċetta medika (eż. professjonisti tat-trattament tas-saħħa ta' emerġenza). Il-Kard tfakkar lill-pazjenti dwar sintomi ewlenin li jeħtieġu li jiġu rrapportati minnufih lit-tabib/infermier/a. Fiha wkoll suggerimenti sabiex jiddaħħlu d-dettalji ta' kuntatt tat-tabib u sabiex tobbja oħrajn jitwisew li l-pazjent qiegħed jiġi ttrattat b'ipilimumab.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiftiehem fuq il-format u l-kontenut tal-materjal ta' hawn fuq mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti qabel it-tnedija fl-Istat Membru.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Dejta mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiŕhaq ulterjorment fuq il-kontribut ta' ipilimumab għall-effikaċja u għat-tossiċità tar-reġimen ta' kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab, il-MAH għandu jwettaq u jippreżenta r-riżultati ta' studju kliniku randomizzat li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab għal monoterapija b' nivolumab f' pazjenti adulti mhux ittrattati b'karċinoma avanzata taċ-ċelloli tal-kliwi b'riskju intermedju/baxx u bi spettu xieraq ta' livelli ta' espressjoni PD-L1. Dan l-istudju għandu jsir skont protokoll maqbul minn qabel.	sat-28 ta' Frar 2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

YERVOY 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ipilimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' konċentrat fih 5 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett fih 50 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett fih 200 mg ta' ipilimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Tris hydrochloride, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu ta' darba biss.

8. DEJTA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC

SN

<NN>

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

YERVOY 5 mg/ml konċentrazzjoni sterili
Ipilimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' konċentrat fih 5 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett fih 50 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett fih 200 mg ta' ipilimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Tris hydrochloride, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrazzjoni sterili

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu IV.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu ta' darba biss.

8. DEJTA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

YERVOY 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ipilimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu YERVOY u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża YERVOY
3. Kif għandek tuża YERVOY
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen YERVOY
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu YERVOY u għalxiex jintuża

YERVOY fih is-sustanza attiva ipilimumab, proteina li tgħin lis-sistema immuni tiegħek tattakka u teqred iċ-ċelluli tal-kanċer biċ-ċelluli immuni tiegħek.

Ipilimumab waħdu jintuża għat-trattament ta' melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda) avvanzata fl-adulti u f'adolesxenti minn 12-il sena 'il fuq.

Ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab jintuża għat-trattament ta'

- melanoma avvanzata (tip ta' kanċer tal-ġilda) fl-adulti u f'adolesxenti minn 12-il sena 'il fuq
- karċinoma avvanzata taċ-ċelloli tal-kliewi (kanċer avvanzat tal-kliewi) fl-adulti
- mesoteljoma plewrali malinna (tip ta' kanċer li jaffettwa r-rita tal-pulmun) fl-adulti
- kanċer kolorettali avvanzat (kanċer tal-kolon jew tar-rektum) fl-adulti
- kanċer esofagali avvanzat (kanċer tal-gerżuma) fl-adulti
- karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avvanzata (kanċer tal-fwied) fl-adulti.

Ipilimumab flimkien ma' nivolumab u kimoterapija jintuża fit-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċellola mhux żgħira avvanzat (tip ta' kanċer tal-pulmun) fl-adulti.

Peress li YERVOY jista' jingħata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' taghrif għal dawn il-medicini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża YERVOY

Tużax YERVOY

- jekk inti **allergiku** għal ipilimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk m'intix ċert.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tuża YERVOY peress li jista' jikkawża:

- **Problemi b'qalbek** bhal tibdil fir-ritmu jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb jew ritmu tal-qalb anormali.
- **Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite)** li tista' tiggrava għal hrug ta' demm jew titqib tal-imsaren. Sinjali u sintomi ta' kolite jistgħu jinkludu dijarea (ippurgar immerraq, mahlul jew artab), zieda fin-numru ta' drabi li tipporga aktar min-normali, demm fl-ippurgar tieghek jew ippurgar aktar skur, ugiġh jew sensittività fiż-żona tal-istonku tieghek.
- **Problemi bil-pulmun tieghek** bhal diffikultajiet biex tiehu n-nifs jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite jew marda interstizjali tal-pulmun).
- **Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)** li tista' twassal għal insuffiċjenza tal-fwied. Sinjali u sintomi ta' epatite jistgħu jinkludu sfuriġa fl-ghajnejn jew fil-ġilda (suffejra), ugiġh fuq in-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tieghek, għeja.
- **Infjammazzjoni tal-ġilda** li tista' twassal għal reazzjoni severa tal-ġilda (magħrufa bħala nekroliżi epidermali tossika, sindromu ta' Stevens-Johnson u Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS)). Sinjali u sintomi ta' reazzjoni severa tal-ġilda jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda bi jew mingħajr ħakk, ġilda li titqaxxar, ġilda xotta, deni, għeja, nefha tal-wiċċ jew tal-glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm bojod) u effetti fuq il-fwied jew il-pulmun. Jekk jogħġbok innota li r-reazzjoni msejja DRESS tista' tiżviluppa ġimghat jew xhur wara l-aħħar doża tieghek.
- **Infjammazzjoni tan-nervituri** li tista' twassal għal paraliżi. Sintomi ta' problemi fin-nervituri jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim f'idejk jew saqajk, telfien mis-sensi jew diffikultà biex tqum.
- **Infjammazzjoni jew problemi bil-kliewi tieghek.** Sinjali u sintomi jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-kliewi anormali, jew tnaqqis fil-volum tal-awrina.
- **Infjammazzjoni tal-glandoli li jipproduċu l-ormoni** (b'mod speċjali l-glandoli pitwitarji, adrenalni u tat-tirojde) li tista' taffettwa l-mod ta' kif jaħdmu dawn il-glandoli. Sinjali u sintomi li l-glandoli tieghek mhux qed jaħdmu tajjeb jistgħu jinkludu wgiġh ta' ras, vista mċajpra jew doppja, għeja, tnaqqis fl-aptit sesswali, tibdil fl-imġiba.
- **Dijabete tat-tip 1, inkluża dijabete ketoacidożi** (aċidu fid-demm prodott mid-dijabete).
- **Infjammazzjoni tal-muskoli** bhal mijokardite (infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb), mijożite (infjammazzjoni tal-muskoli) u rabdomijolizi (ebusija fil-muskoli u l-ġogi, spażmu fil-muskoli). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu ugiġh fil-muskoli, ebusija, dgħufija, ugiġh fis-sider jew għeja severa.
- **Infjammazzjoni tal-ghajnejn.** Sinjali u sintomi jistgħu jinkludu ħmura fl-ghajnejn, ugiġh fl-ghajnejn, problemi fil-vista, vista mċajpra jew telf temporanju fil-vista.
- **Limfoistjoċitozi emofagoċitika.** Marda rari li fiha s-sistema immuni tagħna tagħmel wisq ċelluli li altrimenti jkunu normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejju istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied minfuħ u/jew milsa minfuħa, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-limfo nodi, problemi bit-tehid tan-nifs, titbengel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi fil-qalb.
- **Rifjut tat-trapjant tal-organi.**

Għid lit-tabib minnufih jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi, jew inkella jekk dawn jiggrawaw. **Tippruvax tittratta s-sintomi tieghek b'medicini ohra.** It-tabib tieghek jista'

jagħtik mediċini oħra sabiex jimpedixxi kumplikazzjonijiet iktar serji u jnaqqas is-sintomi tiegħek, iżomm id-doża ta' YERVOY li jmiss, jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'YERVOY għal kollox. Jekk jogħġbok innota li dawn is-sinjali u sintomi huma **xi kultant idumu biex isehhu**, u jistgħu jiżviluppaw ġingħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Qabel it-trattament, it-tabib tiegħek jiċċekkja s-saħħa ġenerali tiegħek. Matul it-trattament, isirulek ukoll **testijiet tad-demem**.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek qabel ma tingħata YERVOY

- jekk għandek **marda awtoimmuni** (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka liċ-celluli tiegħu stess);
- jekk għandek, jew xi darba kellek, **infezzjoni virali kronika tal-fwied**, inklużi l-epatite B (HBV) jew l-epatite C (HCV);
- jekk għandek infezzjoni **bil-virus tal-immunodeficijenza umana** (HIV) jew is-sindrome tad-deficijenza immunitarja akkwiziżta (AIDS);
- jekk fil-passat kellek reazzjoni avversa severa tal-ġilda meta ngħatajt terapija kontra l-kanċer.
- jekk għandek storja ta' infjammazzjoni tal-pulmun

Tfal u adolexxenti

YERVOY m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minbarra f'adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b' melanoma.

Mediċini oħra u YERVOY

Qabel tingħata YERVOY, għid lit-tabib tiegħek

- jekk qed tiehu xi mediċini li jraġżnu s-sistema immuni tiegħek, bħal kortikosteroidi. Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' YERVOY. Madankollu, ladarba tiġi ttrattat/a b'YERVOY, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi sabiex inaqqsu l-effetti sekondarji li jista' jkollok b'YERVOY.
- jekk qed tiehu xi mediċini li ma jhallux id-demem tiegħek milli jagħqad (anitkoagulanti). Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' ħruġ ta' demem fl-istonku jew fl-imsaren, li huwa effett sekondarju ta' YERVOY.
- jekk riċentement ġejt preskritt/a Zelboraf (vemurafenib, mediċina oħra għat-trattament tal-kanċer tal-ġilda). Meta YERVOY jingħata qabel vemurafenib jista' jkun hemm riskju miżjud ta' effetti sekondarji tal-ġilda.

Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċina oħra.

Tihux mediċini oħra waqt it-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Abbażi ta' *dejta* bikrija, il-kombinazzjoni ta' YERVOY (ipilimumab) u vemurafenib mhix rakkomandata minhabba zieda fit-tossicità għall-fwied.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, jekk qed tippjana biex tinqabad tqila, jew jekk qiegħda tredda'.

M'għandekx tuża YERVOY jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandahx b'mod speċifiku. Mhumiex magħrufa l-effetti ta' YERVOY fin-nisa tqal, iżda huwa possibbli li s-sustanza attiva, ipilimumab, tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda.

- Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża **kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'YERVOY.
- **Għid lit-tabib tiegħek** jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tuża YERVOY.

Mhux magħruf jekk ipilimumab jgħaddix għal ġol-halib tas-sider. Madankollu, espożizzjoni sinifikanti ta' ipilimumab għat-tarbija permezz tat-treddigh mhuwiex mistenni u ebda effett fuq it-tarbija li tkun qiegħda terda' ma huwa mistenni. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tista' tredda' matul jew wara trattament b'YERVOY.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx, tużax ir-rota jew thaddem magni wara li tkun ingħatajt YERVOY jekk ma tkunx ċert/a li thossok tajjeb. Li thossok għajjen/a jew dgħajjef/dgħajfa huwa effett sekondarju komuni ħafna ta' YERVOY. Dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq, tuża rota jew thaddem magni.

YERVOY fih is-sodju

Għid lit-tabib tiegħek jekk tkun qiegħed/qiegħda fuq dieta ta' ammont baxx ta' sodju (fitit melħ) qabel ma tingħata YERVOY.

Din il-mediċina fiha 23 mg sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 1.15% tat-tehid massimu ta' sodium fid-dieta rakkomandat kuljum għal adult.

Din il-mediċina fiha 92 mg sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull kunjett ta' 40 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 4.60% tat-tehid massimu ta' sodium fid-dieta rakkomandat kuljum għal adult.

3. Kif għandek tuża YERVOY

Kif jingħata YERVOY

YERVOY jingħatalek fi spjar jew klinika taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza.

Meta YERVOY jingħata waħdu għat-trattament tal-kanċer tal-ġilda, YERVOY jingħatalek bħala infużjoni (dripp) ġol-vina fuq perjodu ta' 30 minuta.

Meta YERVOY jingħata f'kombinazzjoni ma' nivolumab għat-trattament tal-kanċer tal-ġilda, se tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi (fażi ta' kombinazzjoni). Wara dan, ser jingħata nivolumab bħala infużjoni għal perjodu ta' 30 jew 60 minuta, kull ġimagħtejn jew 4 ġimgħat, skont id-doża li tkun qed tircievi (fażi b'sustanza waħda).

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab għat-trattament ta' kanċer tal-kliwi avanzat, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi (fażi kombinata). Wara dan, nivolumab jingħatalek bħala infużjoni fuq perjodu ta' nofs siegħa jew ta' siegħa, kull ġimgħatejn jew kull erba' ġimgħat, skont id-doża li tkun qed tingħata (fażi b'sustanza waħda).

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab għat-trattament ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum avanzat fl-adulti, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi (fażi kombinata). Wara dan, nivolumab se jingħata bħala infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta, kull ġimagħtejn jew kull 4 ġimgħat, skont id-doża li qed tircievi (fażi b'sustanza waħda).

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab għat-trattament ta' mesoteljoma plewrali malinna jew kanċer esofagali avanzat, inti se tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta kull 6 ġimgħat.

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab għal trattament ta' kanċer tal-fwied li ma jistax jitneħħa jew avanzat inti se tingħata infużjoni tul il-perjodu ta' 30 minuta, kull 3 ġimgħat sa mhux aktar minn 4 dożi (fażi kombinatorja) skont it-trattament tiegħek. Wara dan, nivolumab se jingħata bħala infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta, kull ġimagħtejn jew kull 4 ġimgħat, skont id-doża li qed tircievi (fażi b'sustanza waħda).

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab u kimoterapija għat-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċellola mhux żgħira avanzat, se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta kull 6 ġimgħat. Wara t-tlestija ta' 2 ċikli ta' kimoterapija, ipilimumab se jingħata flimkien ma' nivolumab bħala infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta kull 6 ġimgħat.

Kemm jinghata YERVOY

Meta YERVOY jinghata wahdu ghat-trattament tal-kanċer tal-ġilda, id-doża rakkomandata hija 3 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem tiegħek.

L-ammont ta' YERVOY li tinghata se jiġi kkalkulat skont il-piż tal-ġisem tiegħek. Skont id-doża tiegħek, parti mill-kontenut jew il-kontenut kollu tal-kunjett ta' YERVOY jista' jiġi dilwit b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni qabel l-użu. Jista' jkun meħtieġ iżjed minn kunjett wieħed sabiex tinkiseb id-doża meħtieġa.

Inti se tiġi ttrattat/a b'YERVOY darba kull 3 ġimgħat, għal total ta' 4 dożi. Tista' tinnota d-dehra ta' leżjonijiet ġodda jew it-tkabbir ta' leżjonijiet eżistenti fuq il-ġilda tiegħek, li jistgħu jkunu mistennija meta tkun qed tiġi ttrattat/a b'YERVOY. It-tabib tiegħek ikompli jagħtik YERVOY għal total ta' 4 dożi, skont it-tolleranza tiegħek ghat-trattament.

Meta YERVOY jinghata flimkien ma' nivolumab ghat-trattament ta' kanċer tal-ġilda fl-adulti u f'adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija 3 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi (fażi tal-kombinazzjoni). Wara dan, id-doża rakkomandata ta' nivolumab (fażi b'sustanza waħda) hija 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg mogħtija kull 4 ġimgħat fl-adulti u f'adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg jew 3 mg ta' nivolumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek mogħtija kull ġimagħtejn jew 6 mg ta' nivolumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek mogħtija kull 4 ġimgħat għal adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg.

Meta YERVOY jinghata f'kombinazzjoni ma' nivolumab ghat-trattament ta' kanċer avanzat tal-kliewi, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija ta' 1 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi (fażi ta' kombinazzjoni). Wara dan, id-doża rakkomandata ta' nivolumab hija ta' 240 mg li tinghata kull ġimgħatejn jew ta' 480 mg li tinghata kull 4 ġimgħat (fażi b'sustanza waħda).

Meta YERVOY jinghata flimkien ma' nivolumab ghat-trattament ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum avanzat, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija ta' 1 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek kull 3 ġimgħat jew 240 mg għall-ewwel 4 dożi (fażi kombinata) skont it-trattament tiegħek. Wara dan, id-doża rakkomandata ta' nivolumab hija ta' 240 mg mogħtija jew 480 mg kull 4 ġimgħat kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimgħat (fażi b'sustanza waħda) skont it-trattament tiegħek.

Meta YERVOY jinghata flimkien ma' nivolumab ghat-trattament ta' mesoteljoma plewrali malinna jew kanċer esofagali avanzat, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija ta' 1 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek kull 6 ġimgħat.

Meta YERVOY jinghata flimkien ma' nivolumab ghat-trattament ta' kanċer tal-fwied li ma jistax jitneħħa jew avanzat, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija ta' 3 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek sa mhux aktar minn 4 dożi (fażi kombinatorja) skont it-trattament tiegħek. Wara dan, id-doża rakkomandata ta' nivolumab hija ta' 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimgħat (fażi b'sustanza waħda) skont it-trattament tiegħek.

Meta YERVOY jinghata flimkien ma' nivolumab u kimoterapija ghat-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċellola mhux zġhira avanzat, id-doża rakkomandata ta' YERVOY hija ta' 1 mg ta' ipilimumab għal kull kilogramm tal-piż tal-ġisem tiegħek. Se tinghata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta, kull 6 ġimgħat.

Jekk taqbez doża ta' YERVOY

Huwa importanti ħafna li żżomm l-appuntamenti tiegħek kollha sabiex tirċievi YERVOY. Jekk taqbez appuntament, staqsi lit-tabib biex jagħmillek appuntament għad-doża tiegħek li jmissek.

Jekk tiegħaf tuża YERVOY

It-twaqqif tat-trattament jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. M'għandekx twaqqaf it-trattament b'YERVOY sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

Meta YERVOY jingħata flimkien ma' nivolumab jew flimkien ma' nivolumab u kimoterapija, l-ewwel se tingħata nivolumab segwit minn YERVOY imbagħad mill-kimoterapija.

Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif tal-medicini l-oħra kontra l-kancer sabiex tifhem l-użu ta' dawn il-medicini l-oħra. Jekk għandek mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dawn miegħek u se jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament.

Kun af b'sintomi importanti ta' infjammazzjoni

YERVOY jahdem fuq is-sistema immunitarja tiegħek u jista' jikkawża **infjammazzjoni** f'partijiet ta' ġismek.

L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara f'ġismek u xi kundizzjonijiet infjammatorji jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin f'pazjenti li qed jirċievu 3 mg/kg ipilimumab waħdu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)

- telf tal-aptit
- dijarea (ippurgar immerraq, mahlul jew artab), rimettar jew tirremetti (tqallih), stitikezza, uġiġh fl-istonku
- raxx fil-ġilda, ħakk
- uġiġh fil-muskoli, fl-għadam, fil-ligamenti, fit-tendini, u fin-nervituri
- thossok għajjen/a jew dgħajjef/dgħajfa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, deni, edema (nefha), uġiġh

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji. Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'medicini oħra.**

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni batterika serja fid-demm (sepsis), infezzjoni fl-apparat urinarju, infezzjoni fl-apparat respiratorju
- uġiġh minħabba tumur
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-demm (li jgħorru l-ossignu), ċelloli bojod tad-demm (li huma importanti fil-ġlieda kontra l-infezzjoni) jew plejtlits (ċelloli li jgħinu lid-demm jagħqad)
- funzjoni inqas attiva milli suppost tal-glandola tat-tirojde li tista' tikkawża gheja jew zieda fil-piż, funzjoni inqas attiva milli suppost (ipopitwitarizmu) jew infjamazzjoni (ipofizite) tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ
- deidratazzjoni
- konfużjoni, depressjoni
- akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fil-moħħ, ħsara fin-nervituri (li tikkawża uġiġh, dgħufija u bughawwieġ), sturdament, uġiġh ta' ras
- vista mċajpra, uġiġh fl-għajnejn
- taħbit irregolari jew anormali tal-qalb
- pressjoni baxxa tad-demm, ħmura temporanja fil-wieċ u l-għonq, sensazzjoni ta' sħana qawwija b'għaraq u taħbit mgħaġġel tal-qalb

- qtugħ ta' nifs (dispnea), sogħla, hay fever
- ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), ħruq ta' stonku, , ulċeri fil-ħalq u infafet tad-deni (stomatite)
- funzjoni abnormali tal-fwied
- infjammazzjoni tar-rita tal-wieċ tal-ġewwa ta' organu partikolari
- infjammazzjoni u ħmura fil-ġilda, bidla fil-kulur tal-ġilda f'irqajja' (vitiligo), horriqija (raxx imqabbeż, li jieklok), twaqqiġ jew tnaqqis tax-xagħar, għaraq eċċessiv matul il-lejl, ġilda xotta
- uġiġħ fil-muskoli u l-ġogi (artralġja), spażmi fil-muskoli, infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- insuffiċjenza fil-funzjoni tal-kliewi
- roġħda, nuqqas ta' enerġija
- mard simili għall-influenza
- tnaqqis fil-piż

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji. Tjippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini ohra.**

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- infezzjoni batterika serja fid-demm (xott settiku), infjammazzjoni madwar il-moħħ jew fis-sinsla, infjammazzjoni fl-istonku u l-imsaren, infjammazzjoni fil-ħitan tal-imsaren (li tikkawża deni, rimettar u wġiġħ fl-istonku), infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- grupp ta' sintomi minhabba kanċer fil-ġisem bħal livelli għoljin ta' calcium u kolesterol fid-demm, u livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (sindromu paraneoplastiku)
- żieda fl-eosinofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demm)
- reazzjoni allergika
- sekrezzjoni mnaqqsa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliewi), funzjoni attiva żżejjed tal-glandola tat-tirojde, li tista' tikkawża taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq u telf ta' piż, difett tal-glandoli li jipproduċu l-ormoni tas-sess
- funzjoni mnaqqsa tal-glandola adrenali kkawżata minn ipotalamus (parti mill-moħħ) mhux attiv biżżejjed
- grupp ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jseħħu wara trattament għal kanċer ikkaratterizzati b'livelli ta' potassium u phosphate għoljin fid-demm, u livelli baxxi ta' calcium fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumor).
- tibdil fis-saħħa mentali, tnaqqis fl-aptit sesswali
- infjammazzjoni severa u possibbilment fatali fin-nervi li tikkawża wġiġħ, dgħufija jew paralizi fl-estrematajiet (is-sindromu ta' Guillain-Barré), hażen, infjammazzjoni tan-nervi fil-moħħ, diffikultà fil-koordinament tal-movimenti (atassija), roġħda, tiġbid qasir involontarju tal-muskoli, diffikultà fid-diskors
- infjammazzjoni tal-ġhajnejn (konguntivite), fsada fl-ġhajnejn, infjammazzjoni tal-parti kkulurita tal-ġhajnejn, vista mdgħajfa, sensazzjoni ta' frak fl-ġhajnejn, ġhajnejn minfuħin u jdemmgħu, nefħa fl-ġhajnejn, infjammazzjoni tal-kappell tal-ġhajnejn
- infjammazzjoni tal-vini/arterji, mard tal-vini u l-arterji, restrizzjoni fil-provvista tad-demm lejn l-estrematajiet, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum bilwieqfa
- diffikultà kbira fit-teħid tan-nifs, akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun, infjammazzjoni fil-pulmun
- titqib tal-imsaren, infjammazzjoni tal-musrana ż-żghira, infjammazzjoni tal-imsaren jew tal-frixa (pankreatite), ulċera peptika, infjammazzjoni tal-pajp tal-ikel, imblokk tal-imsaren, infjammazzjoni tal-anus u tal-ħitan tar-rektum (li timmanifesta ruħha permezz ta' ppurgar bid-demm u urġenza frekwenti biex tipporga)
- insuffiċjenza tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied, tkabbir tal-fwied, sfura fil-ġilda jew l-ġhajnejn (suffeġra)
- tqaxxir tal-ġilda sever u possibbilment fatali (nekrolizi epidermali tossika)
- infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża wġiġħ jew ebusija fil-ġenbejn u l-ispalla
- infjammazzjoni tal-kliewi, jew tas-sistema nervuża ċentrali
- infjammazzjoni ta' diversi organi
- infjammazzjoni tal-muskoli skeletali
- dgħufija tal-muskoli
- mard tal-kliewi

- nuqqas ta' mestrwazzjoni
- disfunzjoni ta' diversi organi, reazzjoni relatata mal-infuzjoni tal-medicina
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-bużżeġa tal-urina. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tġħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome.

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.
Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'medicini oħra.**

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1 000)

- marda infjammatorja tal-vini tad-demm (l-aktar komuni l-arterji tar-ras)
- nefħa tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- marda tal-ġilda kkaratterizzata minn irqajja' homor xotti miksijin bi qxur (psorjozi)
- infjammazzjoni u ħmura tal-ġilda (eritema multiforme)
- tip ta' reazzjoni severa tal-ġilda kkaratterizzata minn raxx akkumpanjat minn waħda jew aktar mill-karatteristiċi li ġejjin: deni, nefħa tal-wieċ jew tal-glandoli limfatiċi, żieda fl-eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun (reazzjoni msejħa DRESS)
- disturb infjammatorju (wisq probabbli ta' oriġini awtoimmuni) li jaffettwa l-ġhajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali (sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada), laxkezza ta' membrana fuq wara tal-ġhajn (stakkament retinali serju)
- sintomi ta' dijabete tat-tip 1 jew ketoacidozi diabetika jinkludu li jkollok aktar ġuħ jew għatx mis-soltu, il-bżonn li tġħaddi l-awrina aktar spiss, telf ta' piż, thossok ġhajjen, thossok ma tiflahx, uġiġħ fl-istonku, nifs mġaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas mhux tas-soltu, riħa ħelwa fin-nifs, toġħma ħelwa jew metallika f'ħalqek, jew riħa differenti tal-awrina jew l-ġħaraq tiegħek.
- dgħufija fil-muskoli u għeja mingħajr atrofiya (myasthenia gravis)
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)
- marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.
Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'medicini oħra.**

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10 000)

- reazzjoni allergika serja li tista' tkun ta' periklu għal ħajja

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.
Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'medicini oħra.**

Barra minn hekk, l-effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) li ġejjin ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew dozi oħra minbarra 3 mg/kg ta' YERVOY fi provi kliniċi:

- grupp ta' tliet sintomi (meningiżmu): ebusija fil-ġhonq, intolleranza għal dawl qawwi u wġiġħ ta' ras, skumdità bħal tal-influwenza
- infjammazzjoni fil-muskolu tal-qalb, dgħufija fil-muskolu tal-qalb, fluwidu madwar il-qalb
- infjammazzjoni tal-fwied jew tal-frixa, noduli ta' ċelluli infjammatorji f'diversi organi tal-ġisem tiegħek.
- infezzjoni goż-żaqq
- griehi b'uġiġħ tal-ġilda tad-dirġhajn u r-riġlejn u l-wieċ (eritema nodosum)
- glandola pitwitarja attiva żżejjed
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tal-paratirojde
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn, infjammazzjoni fil-muskolu tal-ġhajn
- tnaqqis fis-smiġħ

- ċirkolazzjoni hażina tad-demmm li tagħmel is-swaba' tas-saqajn u tal-id imtarrxa jew musfara
- ħsara fit-tessuti tal-idejn u tas-saqajn li tirriżulta fi ħmura, nefħa u nfafet

➔ **Għid mill-ewwel lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.
Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- riġett ta' trapjant ta' organu
- tip ta' marda ta' nfafet fuq il-ġilda (tissegħħ pemfigojd)
- kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejgħu istijoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (tissegħħ limfoistjoċitozi emofagoċitika). Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatiċi, problemi bit-tehid tan-nifs, titbengel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi fil-qalb.
- uġiġħ, tnefnim, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew fil-musrana li jinkludu l-bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-awrina u stitikezza (majelite).

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Tibdil fir-riżultati tat-testijiet

YERVOY jista' jikkawża tibdil fir-riżultati tat-testijiet li jkun għamillek it-tabib. Dawn jinkludu:

- varjazzjoni fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (li jgħorru l-ossigenu), ċelluli bojod tad-demmm (li huma importanti sabiex jiġġieldu l-infezzjonijiet) jew plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demmm jagħqad)
- varjazzjoni abnormali tal-ormoni u fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demmm
- test tal-funzjoni tal-fwied li jagħti riżultat anormali
- livelli mhux normali ta' calcium, sodium, phosphate jew potassium fid-demmm
- preżenza ta' demmm jew proteini fl-awrina
- alkalinità abnormalment għolja tad-demmm u tessuti oħra tal-ġisem
- il-kliewi ma jkunux jistgħu jneħħu l-aċidi mid-demmm b'mod normali
- preżenza ta' antikorpi fid-demmm li jaġixxu kontra ċ-ċelluli tiegħek stess

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati **b'ipilimumab f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra kontra l-kanċer** (il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji tista' tvarja bil-kombinazzjoni ta' mediċini kontra l-kanċer li wiehed jirċievi):

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
- funzjoni inqas attiva milli suppost tal-glandola tat-tirojde (li tista' tikkawża għeja jew zieda fil-piż)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-demmm (li jgħorru l-ossigenu), ċelloli bojod tad-demmm (li huma importanti fil-ġlieda kontra l-infezzjoni) jew pjastrini (ċelloli li jgħinu lid-demmm jagħqad)
- telf tal-aptit, livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm (ipergliċemija) jew livelli baxxi ta' zokkor (ipogliċemija) fid-demmm
- uġiġħ ta' ras
- qtugħ ta' nifs (dispnea), sogħla
- dijarea (ippurgar immerraq, maħlul jew artab), rimettar jew tirremetti (tqalligh), uġiġħ fl-istonku, stitikezza
- raxx tal-ġilda xi drabi b'infafet, ħakk

- uġiġh fil-muskoli u fl-ġhadam (uġiġh muskuloskeletal), uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- thossok ġhajjen jew dġhajjef, deni, edema (nefha)

➔ **Ġhid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Komuni (jistġhu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja), bronkite, infjammazzjoni tal-ġhajnejn (konġuntivite)
- zieda fl-eosinofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- reazzjoni allergika, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-mediċina
- funzjoni attiva żzejjed tal-glandola tat-tirojde (li tista' tikkawża rata mġhaġġla tal-qalb, ġheriq u telf ta' piż), sekrezzjoni mnaqqsa ta' ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliewi), tnaqqis fil-funzjoni (ipopitwitarizmu) jew infjammazzjoni (ipofizite) tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-mohħ, nefha tal-glandola tat-tirojde, dijabete
- deidratazzjoni, tnaqqis fil-livelli tal-abumina u fosfat fid-demmm, tnaqqis fil-piż tal-ġisem
- infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkawża tmewwit, dġhufija, tnmnim jew uġiġh bi ħruq tad-dirġajn u tar-riġlejn), sturdament
- vista mċajpra, ġhajnejn xotti
- taħbit tal-qalb mġhaġġel, bidliet fir-ritmu jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb irregolari jew anormali)
- pressjoni tad-demmm ġholja (ipertensjoni)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà fit-teħid tan-nifs), fluwidu madwar il-pulmun
- infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), ulċeri tal-ħalq u infafet tad-deni (stomatite), infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), ħalq xott, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- infjammazzjoni tal-fwied
- bidla fil-kulur tal-ġilda fi rqajja' (vitiligo), ħmura tal-ġilda, twaqqiġh jew tnaqqis tax-xaġħar mhux tas-soltu, ħorriqja (raxx imqabbeż, li jieklok), ġilda xotta
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite), spażmi tal-muskoli, dġhufija fil-muskoli
- insuffiċjenza tal-kliewi (inkluz telf f'daqqa tal-funzjoni tal-kliewi)
- uġiġh, uġiġh fis-sider, tkexkix ta' bard

➔ **Ġhid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Mhux komuni (jistġhu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- tnaqqis fin-newtrofili bid-deni
- aċidu fid-demmm prodott mid-dijabete (ketoaċidoži dijabetika)
- zieda fil-livelli ta' aċidu fid-demmm
- infjammazzjoni tal-mohħ; ħsara lin-nervituri li tikkawża tnmnim u dġhufija (polinewropatija); waqġha tas-sieq (paralisi tan-nerv peroneali); infjammazzjoni tan-nervituri kkawżata meta l-ġisem jibda jattakka lili nnifsu, li tikkawża tnmnim, dġhufija, tingiż jew ħruq (newropatija awtoimmuni); dġhufija fil-muskoli u ġheja mingħajr atrofiya (myasthenia gravis)
- infjammazzjoni tal-ġhajn li tikkawża ħmura jew uġiġh
- taħbit tal-qalb irregolari jew anormali, infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, rata tal-qalb bil-mod
- infjammazzjoni tad-duwodenu
- mard tal-ġilda bi rqajja' ħomor ta' ġilda ħarxa, ħafna drabi bi qxur kulur il-fidda (psorjasi), kundizzjoni severa tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor, ħafna drabi bil-ħakk, simili ġħar-raxx tal-ħosba, li tibda fir-riġlejn/fid-dirġajn u xi drabi fil-wiċċ u l-bqija tal-ġisem (eritema multiforme), tqaxxir tal-ġilda serju u possibbilment fatali (sindrome ta' Stevens-Johnson), tibdilet f'xi parti tal-ġilda u/jew il-parti ġenitali li jkunu assoċjati ma' tnixxif, traqqiq, ħakk u wġiġh (disturbi oħra tal-lichen)

- uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħufija fil-muskoli, mhux ikkawżata mill-eżerċizzju (mijopatija), infjammazzjoni tal-muskoli (mjożite), infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġiġh jew ebusija (polimijalġja reumatika)
- infjammazzjoni tal-kliewi

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna)

- infjammazzjoni mhux infettiva temporanja u riversibbli tal-membrani protettivi madwar il-moħħ u l-korda spinali (meningite asettika)
- mard kroniku assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'diversi organi u tessuti, l-aktar komuni l-pulmun (sarkojdożi)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tal-paratirojde
- infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża wġiġh, dgħufija u paralizi fl-estremitàjiet (is-sindrome ta' Guillain Barré), infjammazzjoni tan-nervituri
- uġiġh, tnefnim, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew fil-musrana li jinkludu l-bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-awrina u stitikezza (majelite/majelite trasversali).
- titqib tal-imsaren,
- tqaxxir tal-ġilda sever u possibbilment fatali (nekrolizi epidermali tossika), tibdilet f'xi parti tal-ġilda u/jew il-parti ġenitali li jkunu assoċjati ma' tnixxif, traqqiq, ħakk u wġiġh (sklerożus tal-lichen)
- marda kronika tal-ġogi (spondiloartropatija), marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jagħmlu l-umdità għall-ġisem, bħad-dmugħ u l-bżieq (is-sindrome ta' Sjogren), ebusija fil-muskoli u fil-ġogi, spażmi fil-muskoli (rabdomajoliżi)
- disturb infjammatorju (wisq probabbli ta' oriġini awtoimmuni) li jaffettwa l-għajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali (sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada), laxkezza ta' membrana fuq wara tal-għajn (stakkament retinali serju)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġh, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġh jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)
- marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- riġett ta' trapjant ta' organu
- grupp ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jseħhu wara trattament għall-kanċer ikkaratterizzati minn livelli għoljin ta' potassium u ta' fosfat fid-demm, u livelli baxxi ta' calcium fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumor)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb u akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (disturbi perikardijaci)
- kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejhu istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (imsejha limfoistjoċitozi emofagoċitika). Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatici, problemi bit-tehid tan-nifs, titbengel malajr, anormalitàjiet tal-kliewi, u problemi fil-qalb.

Tibdil fir-rizultati tat-testijiet

YERVOY f'kombinazzjoni jista' jikkawża bidliet fir-rizultati tat-testijiet li jsiru mit-tabib tiegħek.

Dawn jinkludu:

- testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied (ammonti miżjud tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, jew fosfatazi alkalina fid-demmm tiegħek, livelli oghla fid-demmm tal-prodott ta' skart bilirubina)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fl-ammonti ta' kreatinina fid-demmm tiegħek)
- żieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħmijiet u tal-enzima li tkisser il-lamtu
- żieda jew tnaqqis fl-ammont ta' calcium jew ta' potassium
- żieda jew tnaqqis fil-livelli ta' magnesium jew ta' sodium fid-demmm
- żieda fl-ammont tal-ormon li jstimula t-tirojde

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib tiegħek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen YERVOY

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-dejta ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-dejta ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Taħżinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għal infużjoni għal użu mill-ġdid. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih YERVOY

- Is-sustanza attiva hi ipilimumab.
Kull ml ta' konċentrat fih 5 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett ta' 10 ml fih 50 mg ta' ipilimumab.
Kull kunjett ta' 40 ml fih 200 mg ta' ipilimumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma Tris-hydrochloride, sodium chloride (ara sezzjoni 2 "YERVOY fih is-sodju"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher YERVOY u l-kontenut tal-pakkett

YERVOY konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa bla kulur sa isfar mitfi, ċar jew ftiit opalexenti u jista' jkun fih frak haġif (ftit).

Hu disponibbli f'pakketti li fihom jew kunjett wiehed tal-ħgieġ ta' 10 ml jew kunjett wiehed tal-ħgieġ ta' 40 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Il-preparazzjoni għandha ssir minn staff imħarreg skont regoli ta' prattiċi tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsis.

Kif tikkalkula d-doża:

Monoterapija ta' ipilimumab jew ipilimumab f'kombinazzjoni ma' nivolumab:

Id-doża preskritta għall-pazjent hija mogħtija f'mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża preskritta, ikkalkula d-doża totali li għandha tingħata. Jista' jkun meħtieġ iżjed minn kunjett wieħed ta' YERVOY biex tagħti d-doża totali għall-pazjent.

- Kull kunjett ta' 10 ml ta' YERVOY jipprovdi 50 mg ta' ipilimumab; kull kunjett ta' 40 ml jipprovdi 200 mg ta' ipilimumab.
- Id-doża totali ta' ipilimumab f'mg = il-piż tal-pazjent f'kg × id-doża preskritta f'mg/kg.
- Il-volum ta' konċentrat ta' YERVOY biex tipprepara d-doża (ml) = id-doża totali f'mg, diviża b'5 (il-qawwa tal-konċentrazzjoni ta' YERVOY hi 5 mg/ml).

Kif tipprepara l-infuzjoni:

Oqgħod attent/a biex tiżgura mmanigġjar aseptiku meta tipprepara l-infuzjoni.

YERVOY jista' jintuża għal għoti fil-vini jew:

- **mingħajr dilwizzjoni**, wara t-trasferiment għal kontenitur tal-infuzionijiet bl-użu ta' siringa sterili adattata; jew
- **wara li jiġi dilwit** b'sa 5 darbiet il-volum oriġinali ta' konċentrat (sa 4 partijiet ta' dilwent ma' parti waħda ta' konċentrat). Il-konċentrazzjoni finali għandha tvarja minn 1 sa 4 mg/ml. Biex tiddilwi l-konċentrat ta' YERVOY, tista' tuża jew:
 - sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni; jew
 - 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni

PASS 1

- Halli l-ammont xieraq ta' kunjetti ta' YERVOY joqogħdu fit-temperatura tal-kamra għal madwar 5 minuti.
- Eżamina l-konċentrat ta' YERVOY għal frak jew tibdil fil-kulur. Il-konċentrat ta' YERVOY huwa likwidu mingħajr lewn sa isfar mitfi, ċar għal ftit opalescenti li jista' jkun fih frak hafif (ftit). Tużahx jekk ikun hemm ammont mhux tas-soltu ta' frak u sinjali ta' tibdil fil-kulur.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ta' YERVOY billi tuża siringa sterili adattata.

PASS 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat għal go flixkun tal-ħġieġ jew borża għall-infuzionijiet fil-vini (tal-PVC jew mhux tal-PVC) sterili, bl-arja miġbuda 'l barra.
- Jekk applikabbli, iddilwi bil-volum meħtieġ ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni. Għal preparazzjoni faċli, il-konċentrat jista' wkoll jitferra' direttament f'borża mimlija għal-lest li fiha l-volum xieraq ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/mL (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni. Hallat bil-mod l-infuzjoni billi ddawwar b'idejk.

Għoti:

L-infuzjoni b'YERVOY m'għandhiex tingħata bħala imbutturatura ġol-vini jew bħala injezzjoni bolus. Agħti l-infuzjoni ta' YERVOY ġol-vina **fuq perjodu ta' 30 minuta**.

L-infuzjoni b'YERVOY m'għandhiex tiġi infuża fl-istess hin fl-istess linja intravenuża ma' sustanzi oħra. Uża linja tal-infuzjoni separata għall-infuzjoni.

Uża sett tal-infuzjoni u filtru in-line, sterili, mhux piroġeniku, li ma tantx jehel mal-proteini tad-demem (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni b'YERVOY hija kompatibbli ma':

- settijiet tal-infużjoni tal-PVC
- filters in-line tal-polyetherfulfone (0.2 µm sa 1.2 µm) u tan-nylon (0.2 µm)

Lahlaħ il-linja bis-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tmiem tal-infużjoni.

Kundizzjonijiet ta' hażna u żmien kemm idum tajjeb il-prodott:

Kunjett mhux miftuħ

YERVOY irid **jinhażen fi friġġ** (2°C – 8°C). Il-kunjetti jridu jinżammu fil-pakkett oriġinali sabiex jiġu protetti mid-dawl. YERVOY m'għandux jitqiegħed fil-friża.

Tużax YERVOY wara d-dejta ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-dejta ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

L-infużjoni YERVOY

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba tinfetaħ, il-medicina **għandha tiġi infuża jew dilwita u infuża mill-ewwel**. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-konċentrat mhux dilwit jew dilwit (bejn 1 u 4 mg/ml) intweriet għal 24 siegħa fit-temperatura tal-kamra (20°C sa 25°C) jew meta titpoġġa fil-friġġ (2°C sa 8°C). Jekk ma tintużax mill-ewwel, is-soluzzjoni għall-infużjoni (mhux dilwita jew dilwita) trid tintuża fi żmien 24 siegħa meta tinhażen fil-friġġ (2°C sa 8°C) jew fit-temperatura tal-kamra (20°C sa 25°C). Hin u kundizzjonijiet oħra waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Rimi:

Taħżen l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.