

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

YERVOY 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.  
Un flaconcino da 10 ml contiene 50 mg di ipilimumab.  
Un flaconcino da 40 ml contiene 200 mg di ipilimumab.

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 (IgG1κ) interamente umano, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di concentrato contiene 0,1 mmol di sodio, pari a 2,30 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere ed ha un pH di 7,0 ed un'osmolarità di 260-300 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

YERVOY è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

### Posologia

#### *Adulti*

Il regime di induzione raccomandato per YERVOY è 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 90 minuti ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. I pazienti devono completare l'intero trattamento di induzione (4 dosi) in base alla tollerabilità, indipendentemente dalla comparsa di nuove lesioni o dalla crescita delle lesioni esistenti. Le valutazioni della risposta tumorale devono essere condotte soltanto dopo il completamento della terapia di induzione.

I test di funzionalità epatica (LFTs) ed i test di funzionalità tiroidea devono essere valutati al basale e prima di ogni dose di YERVOY. Inoltre, durante il trattamento con YERVOY devono essere valutati tutti i segni o i sintomi di reazioni avverse immunocorrelate, incluse diarrea e colite (vedere Tabelle 1A, 1B e paragrafo 4.4).

*Interruzione permanente del trattamento o sospensione delle dosi*

La gestione delle reazioni avverse immunocorrelate può richiedere la sospensione di una dose o l'interruzione permanente della terapia con YERVOY e l'istituzione di un trattamento sistemico con alte dosi di corticosteroidi. In alcuni casi, potrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di un'altra terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.4).

La riduzione della dose non è raccomandata.

Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nelle Tabelle 1A e 1B. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immunocorrelate sono descritte nel paragrafo 4.4.

<b>Tabella 1A</b> <b>Quando interrompere permanentemente YERVOY</b>	
<b>Interrompere permanentemente YERVOY nei pazienti che presentano le seguenti reazioni avverse. La gestione di queste reazioni avverse può anche richiedere una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi se si sono dimostrate essere o si sospetta che siano immunocorrelate (per le linee guida dettagliate sulla gestione, vedere paragrafo 4.4).</b>	
<b><u>Reazioni avverse gravi o che mettono in pericolo la vita</u></b>	<b>Grado<sup>a</sup> NCI-CTCAE v3</b>
<b>Gastrointestinale:</b> Sintomi gravi (dolore addominale, diarrea grave o cambiamento significativo della frequenza delle evacuazioni, presenza di sangue nelle feci, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrea o colite di Grado 3 o 4</li> </ul>
<b>Epatica:</b> Grave innalzamento di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) o bilirubina totale oppure sintomi di epatotossicità	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AST o ALT &gt; 8 x LSN o</li> <li>▪ Bilirubina totale &gt; 5 x LSN</li> </ul>
<b>Cutanea:</b> Rash cutaneo che mette in pericolo la vita (incluse la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica) o prurito grave e diffuso che interferisce con le attività della vita quotidiana o che richiede un intervento medico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rash di Grado 4 o prurito di Grado 3</li> </ul>
<b>Neurologica:</b> Nuova insorgenza o aggravamento di una neuropatia motoria o sensoriale grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropatia motoria o sensoriale di Grado 3 o 4</li> </ul>
<b>Altri organi e sistemi<sup>b</sup>:</b> (ad es., nefrite, polmonite, pancreatite, miocardite non infettiva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reazioni immunocorrelate<sup>c</sup> ≥ Grado 3</li> <li>▪ ≥ Grado 2 per i disturbi oculari immunocorrelati che NON rispondono alla terapia immunosoppressiva topica</li> </ul>

<sup>a</sup> I gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute. Versione 3.0 (NCI-CTCAE v3).

<sup>b</sup> Qualsiasi altra reazione avversa che è stato dimostrato o si sospetta sia immunocorrelata deve essere valutata secondo i criteri CTCAE. La decisione se interrompere YERVOY deve essere basata sulla gravità della reazione.

<sup>c</sup> I pazienti con endocrinopatia grave (Grado 3 o 4) controllata con terapia ormonale sostitutiva possono rimanere in terapia.

LSN = Limite superiore della norma.

<b>Tabella 1B</b> <b>Quando sospendere una dose di YERVOY</b>	
<b>Sospendere la dose di YERVOY<sup>a</sup> nei pazienti che presentano le seguenti reazioni avverse immunocorrelate. Per le linee guida dettagliate sulla gestione, vedere paragrafo 4.4.</b>	
<b><u>Reazioni avverse da lievi a moderate</u></b>	<b>Azione</b>
<b>Gastrointestinale:</b> Diarrea o colite moderate, che o non sono controllate con terapia medica o che persistono (5-7 giorni) o che sono ricorrenti	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sospendere la dose fino a quando la reazione avversa non si risolve al Grado 1 o al Grado 0 (oppure ritorna al valore basale).</li> <li>2. Se si verifica risoluzione riprendere la terapia.<sup>d</sup></li> <li>3. Se non si verifica risoluzione, continuare a sospendere le dosi fino a risoluzione e quindi riprendere il trattamento.<sup>d</sup></li> <li>4. Interrompere YERVOY se non si verifica la risoluzione al Grado 1 o al Grado 0 o il ritorno al basale.<sup>d</sup></li> </ol>
<b>Epatica:</b> Moderati aumenti dei livelli delle transaminasi (AST o ALT da > 5 a ≤ 8 x LSN) o della bilirubina totale (da > 3 a ≤ 5 x LSN)	
<b>Cutanea:</b> Rash cutaneo da moderato a grave (Grado 3) <sup>b</sup> o prurito intenso/diffuso, indipendentemente dall'eziologia	
<b>Endocrina:</b> Reazioni avverse gravi alle ghiandole endocrine, quale ipofisite e tiroidite, non adeguatamente controllata con la terapia ormonale sostitutiva o con terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio	
<b>Neurologica:</b> Neuropatia motoria non spiegata moderata (Grado 2) <sup>b</sup> , debolezza muscolare o neuropatia sensoriale (di durata superiore a 4 giorni)	
<b>Altri reazioni avverse moderate<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> Non si raccomanda la riduzione della dose di YERVOY.

<sup>b</sup> I gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute. Versione 3.0 (NCI-CTCAE v3).

<sup>c</sup> Qualsiasi altra reazione avversa ad organi e sistemi considerata immunocorrelata deve essere valutata secondo i criteri CTCAE. La decisione di sospendere una dose deve essere basata sulla gravità della reazione.

<sup>d</sup> Fino alla somministrazione di tutte e 4 le dosi o fino a 16 settimane dall'inizio del trattamento, quale delle due evenienze si verifica prima.

LSN = limite superiore della norma.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. YERVOY non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

### *Popolazioni speciali*

#### **Pazienti anziani**

Non sono state riferite differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) ed i pazienti più giovani (< 65 anni). In questa popolazione, non è necessario un aggiustamento specifico della dose.

#### **Pazienti con compromissione renale**

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale. Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica. Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con disfunzione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose (vedere paragrafo 5.2). YERVOY deve essere somministrato con cautela nei pazienti con livelli di transaminasi  $\geq 5$  x LSN o livelli di bilirubina  $> 3$  x LSN al basale (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Il periodo di infusione consigliato è 90 minuti.

YERVOY può essere somministrato per via endovenosa non diluito o può essere diluito in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) oppure in una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) a concentrazioni comprese tra 1 e 4 mg/ml.

YERVOY non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Ipilimumab è associato a reazioni avverse infiammatorie risultanti da un'attività immunitaria aumentata o eccessiva (reazioni avverse immunocorrelate), probabilmente correlate al meccanismo d'azione del farmaco. Reazioni avverse immunocorrelate, che possono essere gravi o che possono mettere in pericolo la vita possono coinvolgere l'apparato gastrointestinale, il fegato, la cute, i nervi, il sistema endocrino o altri sistemi e organi. Anche se gran parte delle reazioni avverse immunocorrelate compare durante il periodo di induzione, la loro insorgenza è stata riportata anche mesi dopo l'ultima somministrazione di ipilimumab.

A meno che non sia identificata una diversa eziologia, la diarrea, l'aumento della frequenza delle evacuazioni, la presenza di sangue nelle feci, gli aumenti dell'LFT, il rash e l'endocrinopatia devono essere considerati infiammatori e correlati a ipilimumab. Una diagnosi precoce ed una gestione appropriata sono essenziali per ridurre al minimo le complicazioni che possono mettere in pericolo la vita. Una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi con o senza terapia immunosoppressiva addizionale può rendersi necessaria per gestire le reazioni avverse gravi immunocorrelate. Le linee guida specifiche di ipilimumab per la gestione delle reazioni avverse immunocorrelate sono descritte di seguito.

#### Reazioni gastrointestinali immunocorrelate

Ipilimumab è associato a reazioni gastrointestinali serie immunocorrelate. Negli studi clinici sono stati riferiti decessi in seguito ad una perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia in uno studio di Fase 3 sul melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) (MDX010-20, vedere paragrafo 5.1), il tempo mediano all'insorgenza di reazioni gastrointestinali immunocorrelate gravi o fatali (Grado 3-5) è stato di 8 settimane (range 5-13 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione (definita come miglioramento fino alla forma lieve [Grado 1] o inferiore oppure fino alla gravità al basale) si è verificata in gran parte dei casi (90%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 4 settimane (range 0,6-22 settimane).

I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi gastrointestinali che potrebbero essere indicativi di una colite immunocorrelata o di una perforazione gastrointestinale. La

presentazione clinica può comprendere diarrea, aumento della frequenza dei movimenti intestinali, dolore addominale o ematochezia, con o senza febbre. La diarrea o la colite che si manifestano dopo l'inizio del trattamento con ipilimumab devono essere valutate immediatamente per escludere infezioni o altre eziologie alternative. Negli studi clinici, la colite immunocorrelata è stata associata ad evidenze di infiammazione delle mucose, con o senza ulcerazioni, e di infiltrazione di linfociti e neutrofili.

Le raccomandazioni per la gestione della diarrea e della colite, si basano sulla gravità dei sintomi (classificazione dei livelli di gravità secondo NCI-CTCAE v3). I pazienti con diarrea (aumento fino a 6 evacuazioni al giorno) da lieve a moderata (Grado 1 o 2) o con sospetta colite da lieve a moderata (ad es., dolore addominale o presenza di sangue nelle feci) possono continuare ad assumere ipilimumab. Si consigliano un trattamento sintomatico (ad es., loperamide, reintegrazione dei fluidi) ed uno stretto monitoraggio. Se i sintomi da lievi a moderati ricorrono o persistono per 5-7 giorni, la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa e deve essere iniziata una terapia con corticosteroidi (ad es., prednisone 1 mg/kg per via orale una volta al giorno o equivalente). In caso di risoluzione ai Gradi 0-1 o ritorno al basale, il trattamento con ipilimumab può essere ripristinato (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con diarrea o colite gravi (Grado 3 o 4) (vedere paragrafo 4.2) e deve essere iniziata immediatamente una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa. (Negli studi clinici è stato utilizzato metilprednisolone alla dose di 2 mg/kg/die). Dopo aver ottenuto il controllo della diarrea e degli altri sintomi, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. Negli studi clinici, una sospensione graduale rapida (in un periodo < 1 mese) ha portato ad una recidiva della diarrea o della colite in alcuni pazienti. I pazienti devono essere valutati per individuare i segni di perforazione gastrointestinale o peritonite.

L'esperienza degli studi clinici sulla gestione della diarrea o della colite refrattarie ai corticosteroidi è limitata. Tuttavia, è possibile considerare l'aggiunta di un agente immunosoppressivo alternativo al regime a base di corticosteroidi. Negli studi clinici, a meno di controindicazioni, è stata aggiunta una singola dose di 5 mg/kg di infliximab. Infliximab non deve essere utilizzato in caso di sospetto di perforazione gastrointestinale o sepsi (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di infliximab).

#### Epatotossicità immunocorrelata

Ipilimumab è associato a grave epatotossicità immunocorrelata. Un'insufficienza epatica ad esito fatale è stata riportata negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo all'insorgenza di un'epatotossicità immunocorrelata da moderata a grave o fatale (Grado 2-5) è risultato compreso tra 3 e 9 settimane dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, il tempo alla risoluzione è risultato essere compreso tra 0,7 e 2 settimane.

Le transaminasi epatiche e la bilirubina devono essere valutate prima di ciascuna somministrazione di ipilimumab, in quanto le alterazioni precoci dei parametri di laboratorio possono essere indicative dell'insorgenza di un'epatite immunocorrelata (vedere paragrafo 4.2). Gli aumenti dei valori di funzionalità epatica (LFTs) possono svilupparsi in assenza di sintomi clinici. Gli aumenti di AST e ALT o della bilirubina totale devono essere valutati per escludere altre cause di danno epatico, inclusi le infezioni, la progressione del tumore, o i medicinali concomitanti, e devono essere monitorati fino alla risoluzione. Le biopsie epatiche di pazienti con epatotossicità immunocorrelata hanno mostrato evidenze di infiammazione acuta (neutrofili, linfociti e macrofagi).

Nei pazienti con elevate AST o ALT comprese nell'intervallo  $> 5 \leq 8 \times \text{LSN}$  o bilirubina totale compresa nell'intervallo  $> 3 \leq 5 \times \text{LSN}$  per le quali si sospetti una correlazione con ipilimumab, la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa e i valori di funzionalità epatica (LFTs) devono essere monitorati fino alla normalizzazione. Dopo il miglioramento dei parametri di funzionalità epatica (LFTs) (AST e ALT  $\leq 5 \times \text{LSN}$  e bilirubina totale  $\leq 3 \times \text{LSN}$ ), il trattamento con ipilimumab può essere ripristinato (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con aumenti di AST o ALT > 8 x LSN o bilirubina > 5 x LSN per i quali si sospetti una correlazione con ipilimumab, il trattamento deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2) e deve essere iniziata immediatamente una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa (ad es., 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). In questi pazienti, i valori della funzionalità epatica (LFTs) devono essere monitorati fino alla normalizzazione. Una volta che i sintomi si sono risolti e che i valori della funzionalità epatica (LFTs) mostrano un miglioramento costante o un ritorno al basale, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese. Gli aumenti dei valori di funzionalità epatica (LFTs) nel corso di questa sospensione graduale possono essere gestiti con un incremento della dose di corticosteroidi e con una sospensione più lenta.

Nei pazienti con aumenti significativi dei parametri di funzionalità epatica (LFTs) refrattari alla terapia con corticosteroidi, può essere considerata l'aggiunta di un agente immunosoppressivo alternativo al regime a base di corticosteroidi. Negli studi clinici, il micofenolato mofetile è stato utilizzato nei pazienti che non rispondevano alla terapia con corticosteroidi o presentavano un aumento dei parametri di funzionalità epatica (LFTs) durante la sospensione graduale dei corticosteroidi che non rispondeva ad un incremento della dose di corticosteroidi (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del micofenolato mofetile).

#### Reazioni avverse cutanee immunocorrelate

Ipilimumab è associato a reazioni avverse cutanee serie che possono essere immunocorrelate. La necrolisi epidermica tossica ad esito fatale è stata riportata negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Il rash ed il prurito indotti da ipilimumab sono stati prevalentemente lievi o moderati (Grado 1 o 2) ed hanno risposto alla terapia sintomatica. Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni avverse cutanee da moderate a gravi o fatali (Grado 2-5) è stato di 3 settimane (range 0,9-16 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione si è verificata in gran parte dei casi (87%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 5 settimane (range 0,6-29 settimane).

Il rash ed il prurito indotti da ipilimumab devono essere gestiti in base alla loro gravità. I pazienti con una reazione avversa cutanea da lieve a moderata (Grado 1 o 2) possono continuare ad assumere ipilimumab unitamente ad un trattamento sintomatico (ad es., antistaminici). In presenza di rash o prurito da lieve a moderato che persiste per 1-2 settimane e non migliora con i corticosteroidi per uso topico, deve essere iniziata una terapia con corticosteroidi orali (ad es., 1 mg/kg/die di prednisone o equivalente).

Nei pazienti con una reazione avversa cutanea grave (Grado 3), la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa. Se i sintomi iniziali migliorano a lievi (Grado 1) o si risolvono, la terapia con ipilimumab può essere ripresa (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con rash molto grave (Grado 4) o prurito grave (Grado 3) (vedere paragrafo 4.2) e una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa (ad es., 2 mg/kg/die di metilprednisolone) deve essere iniziata immediatamente. Dopo aver ottenuto il controllo del rash o del prurito, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese.

#### Reazioni avverse neurologiche immunocorrelate

Ipilimumab è associato a reazioni avverse neurologiche immunocorrelate serie. La sindrome di Guillain-Barré ad esito fatale è stata riportata negli studi clinici. Sono stati inoltre riportati sintomi



simili a quelli della miastenia grave (vedere paragrafo 4.8). I pazienti possono presentare debolezza muscolare. Può anche insorgere una neuropatia sensoriale.

Una neuropatia motoria, una debolezza muscolare o una neuropatia sensoriale di durata > 4 giorni inspiegabili devono essere valutate e devono essere escluse cause non infiammatorie quali progressione della malattia, infezioni, sindromi metaboliche e medicinali concomitanti. Nei pazienti con neuropatia (neuropatia motoria con o senza neuropatia sensoriale) moderata (Grado 2) probabilmente correlata a ipilimumab, la dose prevista deve essere sospesa. Se i sintomi neurologici si risolvono e tornano al basale, il paziente può riprendere ad assumere ipilimumab (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente in pazienti con neuropatia sensoriale grave (Grado 3 o 4) per la quale si sospetti una correlazione con ipilimumab (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere trattati come stabilito dalle linee guida istituzionali per il trattamento della neuropatia sensoriale e deve essere iniziato immediatamente un trattamento con corticosteroidi per via endovenosa (ad es., metilprednisolone 2 mg/kg/die).

I segni progressivi di neuropatia motoria devono essere considerati immunocorrelati e gestiti di conseguenza. Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con neuropatia motoria grave (Grado 3 o 4), indipendentemente dal rapporto di causalità (vedere paragrafo 4.2).

#### Endocrinopatia immunocorrelata

Ipilimumab può causare un'infiammazione degli organi del sistema endocrino, che si manifesta come ipofisite, ipopituitarismo, insufficienza surrenalica ed ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti possono presentare sintomi aspecifici che potrebbero simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. La presentazione clinica più comune è rappresentata da cefalea ed affaticamento. Altri sintomi possono essere: difetti del campo visivo, alterazioni del comportamento, disordini elettrolitici ed ipotensione. È necessario escludere una crisi surrenalica come causa della sintomatologia manifestata dal paziente. L'esperienza clinica sull'endocrinopatia associata a ipilimumab è limitata.

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo all'insorgenza di un'endocrinopatia immunocorrelata da moderata a molto grave (Grado 2-4) è risultato compreso tra 7 e quasi 20 settimane dall'inizio del trattamento. L'endocrinopatia immunocorrelata osservata negli studi clinici è stata generalmente controllata con terapia immunosoppressiva e terapia ormonale sostitutiva.

In presenza di segni di crisi surrenalica quali disidratazione grave, ipotensione o shock, si raccomanda di somministrare appena possibile corticosteroidi ad attività mineralcorticoide per via endovenosa e di valutare nel paziente la presenza di sepsi o infezioni. Se vi sono segni di insufficienza surrenalica ma il paziente non è in crisi surrenalica, devono essere presi in considerazione ulteriori test inclusi gli esami di laboratorio ed una valutazione con tecniche per immagini. Prima dell'inizio della terapia con corticosteroidi, possono essere valutati i risultati dei test di funzionalità endocrina. Se l'imaging ipofisario o le prove di laboratorio per la valutazione della funzionalità endocrina presentano anomalie, si raccomanda un breve ciclo di terapia con alte dosi di corticosteroidi (ad es., desametasone 4 mg ogni 6 ore o equivalente) per trattare l'infiammazione della ghiandola interessata e la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.2). Attualmente non è noto se il trattamento con corticosteroidi renda reversibile la disfunzione ghiandolare. Deve essere inoltre istituita un'appropriata terapia ormonale sostitutiva. Può essere necessaria una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.

Dopo aver ottenuto il controllo dei sintomi o delle anomalie dei parametri di laboratorio e quando risulta evidente un miglioramento generalizzato del paziente, è possibile ripristinare il trattamento con ipilimumab ed iniziare la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese.

### Altre reazioni avverse immunocorrelate

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive, che si sospettano essere immunocorrelate, sono state riportate nei pazienti trattati con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20: uveite, eosinofilia, aumento della lipasi e glomerulonefrite. Inoltre, irite, anemia emolitica, aumenti dell'amilasi, scompenso multiorgano e polmonite sono stati segnalati nei pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg + vaccino peptidico gp100 nello Studio MDX010-20 (vedere paragrafo 4.8).

Se queste reazioni sono gravi (Grado 3 o 4), possono richiedere un'immediata terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi e l'interruzione di ipilimumab (vedere paragrafo 4.2). Per il trattamento di uveite, irite o episclerite correlate a ipilimumab, deve essere presa in considerazione la somministrazione di gocce oculari per uso topico a base di corticosteroidi, secondo indicazione medica.

### Popolazioni speciali

I pazienti con melanoma oculare, melanoma primario del SNC e metastasi cerebrali attive non sono stati inclusi negli studi clinici principali (vedere paragrafo 5.1).

### Reazione all'infusione

Negli studi clinici sono stati riportati casi isolati di reazioni gravi all'infusione. In caso di reazione grave all'infusione, l'infusione di ipilimumab deve essere interrotta e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti con reazione all'infusione lieve o moderata possono essere trattati con ipilimumab e tenuti sotto stretto monitoraggio.

Si può prendere in considerazione una premedicazione con antipiretici ed antistaminici.

### Pazienti con malattia autoimmune

Negli studi clinici non sono stati valutati i pazienti con una storia di patologia autoimmune (diversa da vitiligine e deficit endocrini adeguatamente controllati quali l'ipotiroidismo) inclusi quelli che richiedono terapia immunosoppressiva sistemica per una malattia autoimmune pre-esistente in fase attiva o per il mantenimento del trapianto d'organo. Ipilimumab è un potenziatore delle cellule T che attiva la risposta immunitaria (vedere paragrafo 5.1) e potrebbe interferire con la terapia immunosoppressiva, esacerbando la patologia di base o aumentando il rischio di rigetto del trapianto. La somministrazione di ipilimumab deve essere evitata nei pazienti con malattia autoimmune grave attiva, quando un'ulteriore attivazione del sistema immunitario potrebbe costituire un imminente pericolo per la vita. Negli altri pazienti con una storia di patologia autoimmune, deve essere usata con cautela dopo una attenta considerazione, su base individuale, del potenziale rischio-beneficio.

### Pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato

Ogni ml di questo medicinale contiene 0,1 mmol (pari a 2,30 mg) di sodio. È necessario tenerne conto quando vengono trattati i pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato.

### Somministrazione concomitante a vemurafenib

In uno studio di fase I, sono stati riportati con la somministrazione concomitante di ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg BID o 720 mg BID) aumenti asintomatici di grado 3 delle transaminasi (ALT/AST > 5 × LSN) e della bilirubina (bilirubina totale > 3 × LSN). Sulla base di questi dati preliminari, la somministrazione concomitante di ipilimumab e vemurafenib non è raccomandata.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale umano che non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYPs) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci.

E' stato condotto uno studio di farmaco-interazione su ipilimumab somministrato da solo ed in combinazione con la chemioterapia (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino) per valutare l'interazione con gli isoenzimi CYP (in particolare CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, e CYP3A4) in pazienti con melanoma avanzato non precedentemente trattati. Non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti tra ipilimumab e paclitaxel/carboplatino, dacarbazina o il suo metabolita, 5-aminoimidazolo-4-carboxamide (AIC).

#### Altre forme di interazione

##### *Corticosteroidi*

L'uso di corticosteroidi sistemici al basale, prima dell'inizio del trattamento con ipilimumab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e con l'efficacia di ipilimumab. Tuttavia, i corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressivi possono essere usati dopo l'inizio della somministrazione di ipilimumab per trattare le reazioni avverse immunocorrelate. L'uso di corticosteroidi sistemici dopo l'inizio del trattamento con ipilimumab non sembra compromettere l'efficacia di ipilimumab.

##### *Anticoagulanti*

E' noto che l'utilizzo di anticoagulanti aumenti il rischio di emorragie gastrointestinali. Poichè l'emorragia gastrointestinale è una reazione avversa a ipilimumab (vedere paragrafo 4.8), i pazienti che richiedono una terapia anticoagulante concomitante devono essere strettamente controllati.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di ipilimumab in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sulla riproduzione animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'IgG1 umana attraversa la barriera placentale. Il rischio potenziale del trattamento per lo sviluppo fetale non è noto. YERVOY non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio.

### Allattamento

Ipilimumab si è mostrato presente a livelli molto bassi nel latte delle scimmie cynomolgus trattate durante la gravidanza. Non è noto se ipilimumab sia escreto nel latte materno. La secrezione dell'IgG1 umana nel latte materno è generalmente limitata e le IgGs hanno una bassa biodisponibilità orale. Non sono attese esposizioni sistemiche significative del neonato e non si prevedono effetti sui neonati/lattanti allattati al seno. Tuttavia, a causa del rischio potenziale di reazioni avverse nei lattanti si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con YERVOY tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con YERVOY per la donna.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di ipilimumab sulla fertilità. Pertanto, non è noto l'effetto di ipilimumab sulla fertilità maschile e femminile.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

YERVOY altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

In considerazione delle potenziali reazioni avverse come affaticamento (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari finché siano ragionevolmente sicuri che ipilimumab non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Sintesi del profilo di sicurezza

Ipilimumab è stato somministrato approssimativamente a 10.000 pazienti in un programma clinico finalizzato a valutare l'utilizzo del farmaco a varie dosi ed in vari tipi di tumore. Salvo che sia specificato diversamente, i dati riportati sotto si riferiscono all'esposizione a 3 mg/kg di ipilimumab negli studi clinici sul melanoma. Nello studio MDX010-20 di Fase 3 (vedere paragrafo 5.1), i pazienti hanno ricevuto una mediana di 4 dosi (range 1-4).

Ipilimumab è più comunemente associato a reazioni avverse derivanti da un'attività aumentata o eccessiva del sistema immunitario. Gran parte delle reazioni, anche gravi, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o dopo la sospensione di ipilimumab (per la gestione delle reazioni avverse immunocorrelate, vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, le reazioni avverse riferite più frequentemente ( $\geq 10\%$  dei pazienti) sono state: diarrea, rash, prurito, affaticamento, nausea, vomito, calo dell'appetito e dolore addominale e sono state, per la maggior parte, da lievi a moderate (Grado 1 o 2). La terapia con ipilimumab è stata interrotta a causa delle reazioni avverse nel 10% dei pazienti.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riferite nei pazienti con melanoma avanzato e trattati con 3 mg/kg di ipilimumab negli studi clinici (n=767) sono elencate nella Tabella 2.

Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Le percentuali di reazioni avverse immunocorrelate in pazienti HLA-A2\*0201 positivi che hanno ricevuto ipilimumab nello Studio MDX010-20 sono risultate simili a quelle osservate nel programma clinico generale.

Il profilo di sicurezza di ipilimumab 3 mg/kg derivante da studi clinici di fase 2 e 3 (N=75; trattati) nei pazienti naive alla chemioterapia ed in uno studio osservazionale retrospettivo (N=120) nei pazienti naive al trattamento è stato simile a quello nel melanoma avanzato precedentemente trattato.

<b>Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti con melanoma avanzato trattati con ipilimumab 3 mg/kg (n=767)<sup>a</sup></b>	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune	sepsi <sup>b</sup> , shock settico <sup>b</sup> , infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	
Comune	dolore nella sede del tumore
Non comune	sindrome paraneoplastica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	anemia, linfopenia
Non comune	anemia emolitica <sup>b</sup> , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	ipersensibilità
Molto raro	reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune	ipopituitarismo (inclusa ipofisite) <sup>c</sup> , ipotiroidismo <sup>c</sup>
Non comune	insufficienza surrenalica <sup>c</sup> , ipertiroidismo <sup>c</sup> , ipogonadismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	

Molto comune	calo dell'appetito
Comune	disidratazione, ipokaliemia
Non comune	iponatriemia, alcalosi, ipofosfatemia, sindrome da lisi tumorale
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	stato confusionale
Non comune	alterazioni dello stato mentale, depressione, calo della libido
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	neuropatia sensoriale periferica, capogiri, cefalea, letargia
Non comune	sindrome di Guillain-Barré <sup>b,c</sup> , meningite (asettica), sincope, neuropatia craniale, edema cerebrale, neuropatia periferica, atassia, tremore, mioclono, disartria
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	offuscamento della vista, dolore oculare
Non comune	uveite <sup>c</sup> , emorragia vitreale, irite <sup>c</sup> , ridotta acuità visiva, sensazione di corpo estraneo negli occhi, congiuntivite
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	aritmia, fibrillazione atriale
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	ipotensione, arrossamento, vampate di calore
Non comune	vasculite, angiopatia <sup>b</sup> , ischemia periferica, ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	dispnea, tosse
Non comune	insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto <sup>b</sup> , infiltrazione polmonare, edema polmonare, polmonite, rinite allergica
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	diarrea <sup>c</sup> , vomito, nausea
Comune	emorragia gastrointestinale, colite <sup>b,c</sup> , stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale
Non comune	perforazione gastrointestinale <sup>b,c</sup> , perforazione dell'intestino crasso <sup>b,c</sup> , perforazione intestinale <sup>b,c</sup> , peritonite <sup>b</sup> , gastroenterite, diverticolite, pancreatite, enterocolite, ulcera gastrica, ulcera dell'intestino crasso, esofagite, ileo <sup>d</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	anomalie della funzionalità epatica
Non comune	insufficienza epatica <sup>b,c</sup> , epatite, epatomegalia, ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	rash <sup>c</sup> , prurito <sup>c</sup>
Comune	dermatite, eritema, vitiligine, orticaria, alopecia, sudorazione notturna, secchezza della cute
Non comune	necrolisi epidermica tossica <sup>b,c</sup> , vasculite leucocitoclastica, esfoliazione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, spasmi muscolari
Non comune	polimialgia reumatica, artrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	insufficienza renale <sup>b</sup> , glomerulonefrite <sup>c</sup> , acidosi renale tubulare
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	amenorrea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	affaticamento, reazione nel sito di iniezione, piresia
Comune	brividi, astenia, edema, dolore
Non comune	scompenso multiorgano <sup>b,c</sup> , reazione correlata all'infusione

<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	aumento dell'alanina aminotransferasi <sup>c</sup> , aumento dell'aspartato aminotransferasi <sup>c</sup> , aumento della bilirubina ematica, calo ponderale
Non comune	aumento della creatinina ematica, aumento dell'ormone tireostimolante ematico, riduzione del cortisolo ematico, riduzione della corticotropina ematica, aumento della lipasi <sup>c</sup> , aumento dell'amilasi ematica <sup>c</sup> , riduzione del testosterone ematico

<sup>a</sup> Le frequenze si basano su dati aggregati derivanti da 9 studi clinici che valutavano ipilimumab alla dose di 3 mg/Kg nel melanoma.

<sup>b</sup> Incluso esito fatale.

<sup>c</sup> Informazioni aggiuntive su queste potenziali reazioni avverse infiammatorie sono fornite in "Descrizione di reazioni avverse selezionate" e nel paragrafo 4.4. I dati presentati in questi paragrafi rispecchiano in gran parte l'esperienza in uno Studio di Fase 3, MDX010-20.

<sup>d</sup> Riportati in studi recenti al di fuori degli studi clinici completati nel melanoma.

Alcune reazioni avverse aggiuntive non elencate nella Tabella 2 sono state riportate nei pazienti che hanno ricevuto dosi diverse di ipilimumab (< o > 3 mg/kg) negli studi clinici sul melanoma. Queste reazioni aggiuntive si sono verificate con una frequenza <1%, se non diversamente indicato: meningismo, miocardite, effusione pericardica, cardiomiopatia, epatite autoimmune, eritema multiforme, eritema nodoso, modifiche del colore dei capelli, nefrite autoimmune, pancreatite autoimmune, sintomi simili a miastenia grave, debolezza muscolare, tiroidite autoimmune, iperpituitarismo, insufficienza corticosurrenalica secondaria, ipoparatiroidismo, tiroidite, sindrome da risposta infiammatoria sistemica, malattia di tipo influenzale (4%), infiammazione mucosale, peritonite infettiva, episclerite, blefarite, edema oculare, sclerite, arterite temporale, fenomeno di Raynaud, proctite, sindrome da eritrodismetria palmo-plantare, eczema, psoriasi, sindrome da rilascio di citochine, sarcoidosi, ematuria, proteinuria, aumento della fosfatasi alcalina ematica (4%), aumento della gamma-glutamilttransferasi, riduzione dell'ormone tireostimolante ematico, riduzione della gonadotropina ematica, riduzione della tiroxina, anticorpi antinucleari positivi, prolattina ematica anomala, ipocalcemia, leucopenia, policitemia, linfocitosi, polimiosite, miosite oculare, miosite, ipoacusia neurosensoriale, neuropatia centrale autoimmune (encefalite).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Salvo quando specificamente indicato, i dati relativi alle reazioni avverse selezionate e riportate di seguito sono basati su pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia (n=131) o 3 mg/kg di ipilimumab in combinazione con gp100 (n=380) in uno studio di Fase 3 sul melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) (MDX010-20, vedere paragrafo 5.1). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

#### *Reazioni gastrointestinali immunocorrelate*

Ipilimumab è associato a reazioni gastrointestinali serie immunocorrelate. I decessi dovuti alla perforazione gastrointestinale sono stati riferiti in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in combinazione con gp100.

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, diarrea e colite di qualsiasi gravità sono state riportate rispettivamente nel 27% e nell'8% dei pazienti. La frequenza di diarrea grave (Grado 3 o 4) e di colite grave (Grado 3 o 4) è stata per entrambe del 5%. Il tempo mediano all'insorgenza di reazioni gastrointestinali immunocorrelate gravi o fatali (Grado da 3 a 5) è stato di 8 settimane (range 5-13 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione (definita come miglioramento fino alla forma lieve [Grado 1] o inferiore oppure fino alla gravità al basale) si è verificata in gran parte dei casi (90%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 4 settimane (range 0,6-22 settimane). Negli studi clinici, la colite immunocorrelata è stata associata ad evidenze di infiammazione delle mucose, con o senza ulcerazioni, e di infiltrazione di linfociti e neutrofilii.

### *Epatotossicità immunocorrelata*

Ipilimumab è associato ad un'epatotossicità seria immunocorrelata. Un'insufficienza epatica ad esito fatale è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia.

Aumenti di AST e ALT di qualsiasi gravità sono stati riportati rispettivamente nell'1% e nel 2% dei pazienti. Non sono stati riportati aumenti gravi (Grado 3 o 4) di AST o ALT. Il tempo all'insorgenza di un'epatotossicità immunocorrelata da moderata a grave o fatale (Grado da 2 a 5) è risultato compreso tra 3 e 9 settimane dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, il tempo alla risoluzione è risultato essere compreso tra 0,7 e 2 settimane. Negli studi clinici, le biopsie epatiche di pazienti che presentavano epatotossicità immunocorrelata hanno mostrato evidenze di infiammazione acuta (neutrofili, linfociti e macrofagi).

Nei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab ad un dosaggio più alto di quello raccomandato in combinazione con dacarbazina, si è verificata tossicità epatica più frequentemente rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia.

### *Reazioni avverse cutanee immunocorrelate*

Ipilimumab è associato a reazioni avverse cutanee serie che possono essere immunocorrelate. La necrolisi epidermica tossica ad esito fatale è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab in combinazione con gp100 (vedere paragrafo 5.1).

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, il rash ed il prurito di qualsiasi gravità sono stati riportati ciascuno nel 26% dei pazienti. Il rash ed il prurito indotti da ipilimumab sono stati prevalentemente lievi (Grado 1) o moderati (Grado 2) ed hanno risposto alla terapia sintomatica. Il tempo mediano all'insorgenza di reazioni avverse cutanee da moderate a gravi o fatali (Grado da 2 a 5) è stato di 3 settimane dall'inizio del trattamento (range 0,9-16 settimane). Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione si è verificata in gran parte dei casi (87%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 5 settimane (range 0,6-29 settimane).

### *Reazioni neurologiche immunocorrelate*

Ipilimumab è associato a reazioni neurologiche serie immunocorrelate. La sindrome di Guillain-Barré ad esito fatale è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in combinazione con gp100. Sono stati inoltre riportati sintomi simili alla miastenia grave in <1% dei pazienti che hanno ricevuto dosi più elevate di ipilimumab negli studi clinici.

### *Endocrinopatia immunocorrelata*

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, l'ipopituitarismo di qualsiasi gravità è stato riportato nel 4% dei pazienti. L'insufficienza surrenalica, l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo di qualsiasi gravità sono stati riportati ciascuno nel 2% dei pazienti. La frequenza dell'ipopituitarismo grave (Grado 3 o 4) è stata riportata nel 3% dei pazienti. Non sono stati segnalati casi di insufficienza surrenalica, ipertiroidismo o ipotiroidismo gravi o molto gravi (Grado 3 o 4). Il tempo all'insorgenza di un'endocrinopatia immunocorrelata da moderata a molto grave (Grado da 2 a 4) è risultato essere compreso tra 7 e quasi 20 settimane dall'inizio del trattamento. L'endocrinopatia immunocorrelata osservata negli studi clinici è stata generalmente controllata con una terapia ormonale sostitutiva.

### *Altre reazioni avverse immunocorrelate*

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive, che si sospettano essere immunocorrelate, sono state riportate nel <2% dei pazienti trattati con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia: uveite, eosinofilia, aumento della lipasi e glomerulonefrite. Inoltre, irite, anemia emolitica, aumenti dell'amilasi, scompenso multiorgano e polmonite sono stati riportati nei pazienti trattati con 3 mg/kg di ipilimumab in combinazione con vaccino peptidico gp100.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**.

## 4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di ipilimumab non è stata stabilita. Negli studi clinici, i pazienti hanno ricevuto fino a 20 mg/kg senza apparenti effetti tossici.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali  
Codice ATC: L01XC11.

#### Meccanismo d'azione

L'antigene 4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4) è un regolatore negativo dell'attivazione delle cellule T. Ipilimumab è un potenziatore delle cellule T che blocca specificamente il segnale inibitorio di CTLA-4, con risultante attivazione delle cellule T, proliferazione ed infiltrazione linfocitaria nei tumori, e causa la morte delle cellule tumorali. Il meccanismo d'azione di ipilimumab agisce indirettamente attraverso il potenziamento della risposta immunitaria mediata dalle cellule T.

#### Effetti farmacodinamici

Nei pazienti affetti da melanoma che hanno ricevuto ipilimumab, la conta linfocitaria assoluta (ALC) media nel sangue periferico è aumentata durante tutto il periodo del dosaggio di induzione. Negli studi di Fase 2, tale aumento è stato dose-dipendente. Nello Studio MDX010-20 (vedere paragrafo 5.1), ipilimumab 3 mg/kg, somministrato con o senza gp100, ha aumentato la conta linfocitaria assoluta (ALC) durante tutto il periodo del dosaggio di induzione, ma non sono state osservate variazioni significative della conta linfocitaria assoluta (ALC) nel gruppo di controllo costituito dai pazienti che hanno ricevuto il solo vaccino peptidico sperimentale gp100.

Nel sangue periferico dei pazienti affetti da melanoma, un aumento medio della percentuale di cellule T attivate HLA-DR+ CD4+ e CD8+ è stato osservato dopo il trattamento con ipilimumab, coerentemente con il suo meccanismo d'azione. È stato inoltre osservato un aumento medio della percentuale delle cellule T della memoria centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ e CD8+ ed un aumento medio più modesto ma significativo della percentuale di cellule T della memoria effettrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ dopo il trattamento con ipilimumab.

#### Immunogenicità

Meno del 2% dei pazienti con melanoma avanzato che hanno ricevuto ipilimumab negli studi clinici di Fase 2 e 3 ha sviluppato anticorpi contro ipilimumab. Nessun paziente ha presentato reazioni di ipersensibilità o anafilattiche correlate all'infusione o peri-infusionali. Non sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti verso ipilimumab. Nel complesso, non è stata osservata alcuna associazione apparente tra lo sviluppo degli anticorpi e le reazioni avverse.

#### Studi clinici

Il vantaggio in termini di sopravvivenza globale di ipilimumab alla dose consigliata di 3 mg/kg, nei pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) precedentemente trattati, è stato dimostrato in uno studio di Fase 3 (MDX010-20). I pazienti con melanoma oculare, melanoma primario del SNC, metastasi cerebrali attive, virus dell'immunodeficienza umana (HIV), epatite B ed epatite C non sono stati inclusi negli studi clinici principali. Gli studi clinici escludevano i pazienti con ECOG performance status >1 e melanoma delle mucose. Sono stati esclusi anche i pazienti senza



metastasi epatiche che presentavano valori basali di AST > 2,5 x LSN, i pazienti con metastasi epatiche che presentavano valori basali di AST > 5 x LSN e i pazienti con bilirubina totale al basale  $\geq 3$  x LSN.

Per i pazienti con una storia di patologia autoimmune, vedere anche il paragrafo 4.4.

#### MDX010-20

Uno studio in doppio cieco di Fase 3 ha arruolato pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o avanzato) trattati in precedenza con regimi contenenti una o più delle seguenti sostanze: IL-2, dacarbazina, temozolomide, fotemustina o carboplatino. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1:1 a ricevere 3 mg/kg di ipilimumab + un vaccino peptidico sperimentale gp100 (gp100), 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia o gp100 da solo. Tutti i pazienti erano di tipo HLA-A2\*0201; questo tipo di HLA supporta la presentazione della gp100 nel sistema immunitario. I pazienti erano stati arruolati indipendentemente dal loro status di mutazione BRAF al basale. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab ogni 3 settimane per 4 dosi, in base alla tollerabilità (terapia di induzione). I pazienti che hanno presentato un evidente aumento della massa tumorale prima del completamento del periodo di induzione ed un performance status adeguato, hanno continuato la terapia di induzione, come tollerata. La risposta tumorale a ipilimumab è stata valutata, approssimativamente alla settimana 12, dopo il completamento della terapia di induzione.

Un trattamento aggiuntivo con ipilimumab (ri-trattamento) è stato offerto a quei pazienti in progressione di malattia (PD) dopo una risposta clinica iniziale (PR o CR) o dopo malattia stabile (SD) (secondo i criteri OMS modificati) > 3 mesi dalla prima valutazione del tumore. Come endpoint primario è stata considerata la OS nel Gruppo ipilimumab + gp100 vs il gruppo gp100. Come principali endpoint secondari sono state considerate la OS nel Gruppo ipilimumab + gp100 vs gruppo ipilimumab in monoterapia e la OS nel gruppo ipilimumab in monoterapia vs gruppo gp100.

Complessivamente sono stati randomizzati 676 pazienti: 137 al gruppo ipilimumab in monoterapia, 403 al gruppo ipilimumab + gp100 e 136 al gruppo gp100 da solo. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto tutte le 4 dosi durante l'induzione. Trentadue pazienti hanno ricevuto un ri-trattamento: 8 nel gruppo ipilimumab in monoterapia, 23 nel gruppo ipilimumab + gp100 e 1 nel gruppo gp100. La durata del follow-up è stata di 55 mesi. Le caratteristiche al basale sono risultate ben equilibrate tra tutti i gruppi. L'età mediana era di 57 anni. La maggior parte dei pazienti (71-73%) era affetta da una malattia in stadio M1c ed il 37-40% dei pazienti presentava valori elevati di lattato deidrogenasi (LDH) al basale. Un totale di 77 pazienti presentava un'anamnesi positiva per metastasi cerebrali precedentemente trattate.

I regimi contenenti ipilimumab hanno mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS rispetto al gruppo di controllo gp100. L'hazard ratio (HR) per il confronto della OS fra gruppo ipilimumab in monoterapia e gruppo gp100 è stato di 0,66 (IC al 95%: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Dall'analisi di sottogruppi, il beneficio osservato in termini di OS è stato consistente tra la maggior parte dei sottogruppi di pazienti (stadio-M [metastasi], precedente interleuchina-2, LDH al basale, età, sesso, tipo e numero di precedenti terapie). Tuttavia, per le donne con più di 50 anni di età, i dati che supportano un beneficio di ipilimumab in termini di OS sono stati limitati. L'efficacia di ipilimumab nelle donne con più di 50 anni di età è pertanto incerta. Poiché l'analisi dei sottogruppi ha incluso solo un piccolo numero di pazienti, da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.

I tassi mediani e stimati di OS a 1 anno e 2 anni sono indicati nella Tabella 3.

<b>Tabella 3:</b>		<b>Sopravvivenza globale (OS) in MDX010-20</b>	
		<b>Ipilimumab 3 mg/kg n=137</b>	<b>gp100<sup>a</sup> n=136</b>
Mediana	Mesi (IC al 95%)	10 mesi (8,0- 13,8)	6 mesi (5,5- 8,7)
OS a 1 anno	% (IC al 95%)	46% (37,0- 54,1)	25% (18,1-32,9)
OS a 2 anni	% (IC al 95%)	24% (16,0- 31,5)	14% (8,0- 20,0)

<sup>a</sup> Il vaccino peptidico gp100 è un controllo sperimentale.

Nel Gruppo ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia, la OS mediana è stata di 22 mesi e 8 mesi rispettivamente per i pazienti con SD e per i pazienti con PD. Al momento della presente analisi, non sono state raggiunte le mediane per i pazienti con CR o PR.

Nei pazienti per i quali è stato necessario un ri-trattamento, il BORR si è attestato al 38% (3 pazienti su 8) nel gruppo ipilimumab in monoterapia ed allo 0% nel gruppo gp100. Il tasso di controllo della malattia (DCR) (definito come CR+PR+SD) è stato del 75% (6 pazienti su 8) e dello 0% rispettivamente. A causa del numero limitato di pazienti in queste analisi, non possono essere tratte delle conclusioni definitive relativamente all'efficacia di ipilimumab nel ri-trattamento.

Lo sviluppo o il mantenimento dell'attività clinica dopo il trattamento con ipilimumab sono risultati simili con o senza l'uso di corticosteroidi sistemici.

#### *Altri studi*

La OS di ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia in pazienti naive alla chemioterapia derivante da studi clinici di fase 2 e 3 (N= 78; randomizzati) e nei pazienti naive al trattamento (N= 120 e N= 61) in due studi osservazionali retrospettivi è stata generalmente consistente. Il tasso di sopravvivenza stimato ad 1 anno è stato del 59,5% (IC al 95%: 50,1 - 67,8) e del 49,3% (IC al 95%: 35,6 - 61,6) nei due studi osservazionali retrospettivi. Il tasso di sopravvivenza stimato ad 1 anno ed a 2 anni nei pazienti naive alla chemioterapia (N= 78) derivante da studi clinici di fase 2 e 3 è stato del 54,1% (IC al 95%: 42,5 - 65,6) e del 32% (IC al 95%: 20,7 - 42,9) rispettivamente.

L'Agencia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ipilimumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del melanoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di ipilimumab è stata studiata in 785 pazienti con melanoma avanzato che hanno ricevuto dosi comprese tra 0,3 e 10 mg/kg in terapia di induzione, somministrate una volta ogni 3 settimane per un totale di 4 dosi. La  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  e l'AUC di ipilimumab sono risultate proporzionali alla dose all'interno del range di dosaggio esaminato. Ad un dosaggio ripetuto di ipilimumab somministrato ogni 3 settimane, la clearance non è variata con il tempo ed è stato osservato un accumulo sistemico minimo, come evidenziato da un indice di accumulo di 1,5 volte o inferiore. Lo steady-state di ipilimumab è stato raggiunto a partire dalla terza dose. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, sono stati ottenuti i seguenti parametri medi (coefficiente di variazione percentuale) di ipilimumab: un'emivita terminale (SD) di 15,4 giorni (34,4%), una clearance sistemica di 16,8ml/h (38,1%), ed un volume di distribuzione allo steady-state di 7,47 l (10,1%), La  $C_{min}$  media (coefficiente di variazione percentuale) di ipilimumab raggiunta allo steady-state con un regime di induzione di 3 mg/kg è stata di 19,4 µg/ml (74,6%).

Si è osservato un incremento della clearance di ipilimumab con l'aumento del peso corporeo e con l'aumento della LDH al basale; tuttavia nessun aggiustamento della dose è stato necessario per una LDH elevata o per il peso corporeo dopo la somministrazione su base mg/kg. La clearance non è stata modificata da età (range -23-88 anni), sesso, uso concomitante di budesonide o darcabazina, performance status, status HLA-A2\*0201, compromissione epatica lieve, compromissione renale, immunogenicità, e precedente terapia antitumorale. L'effetto della razza non è stato esaminato poiché i dati dei gruppi etnici non caucasici non sono risultati sufficienti. Non sono stati condotti studi controllati per valutare la farmacocinetica di ipilimumab nella popolazione pediatrica o nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

Sulla base di una analisi esposizione-risposta in 497 pazienti con melanoma avanzato, la OS è stata indipendente da una precedente terapia sistemica anti-cancro e aumentata con concentrazioni  $C_{min}$  plasmatiche di ipilimumab più alte.

Compromissione renale

Sulla base dei dati dell'analisi farmacocinetica di popolazione derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione renale lieve o moderata pre-esistente non ha influenzato la clearance di ipilimumab. I dati clinici e farmacocinetici in caso di compromissione renale grave pre-esistente sono limitati; la potenziale necessità di aggiustamenti della dose non può essere determinata.

#### Compromissione epatica

Sulla base dei dati dell'analisi farmacocinetica di popolazione derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione epatica lieve pre-esistente non ha influenzato la clearance di ipilimumab. I dati clinici e farmacocinetici in caso di compromissione epatica moderata pre-esistente sono limitati; la potenziale necessità di aggiustamenti della dose non può essere determinata. Negli studi clinici non sono stati identificati pazienti con compromissione epatica grave.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia con dose ripetuta per via endovenosa nelle scimmie, ipilimumab è stato generalmente ben tollerato. Reazioni avverse immuno-mediate sono state osservate infrequentemente (~3%) ed hanno compreso colite (con esito fatale in un solo caso), dermatite e reazione all'infusione (dovuta possibilmente al rilascio di citochine acute a causa della velocità d'iniezione rapida). Una diminuzione nel peso della tiroide e dei testicoli è stata vista in uno studio senza che questa fosse accompagnata da ritrovamenti istopatologici; la rilevanza clinica di tale osservazione non è nota.

Gli effetti di ipilimumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati in uno studio condotto sulle scimmie cynomolgus. Le scimmie gravide hanno ricevuto ipilimumab ogni 3 settimane, dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione (AUC) simili o più alti di quelli associati alla dose clinica di ipilimumab di 3 mg/kg. Nel corso dei primi due trimestri di gravidanza non sono state identificate reazioni avverse sulla riproduzione correlate al trattamento. A partire dal terzo trimestre, entrambi i gruppi ipilimumab hanno presentato, rispetto agli animali di controllo, una maggiore incidenza di aborti, nati morti, parti prematuri (con relativo peso alla nascita inferiore) e mortalità infantile; questi risultati sono stati dose-dipendenti. Inoltre, in 2 neonati esposti *in utero* ad ipilimumab sono state identificate anomalie dello sviluppo esterno o viscerale del sistema urogenitale. Una neonata femmina ha avuto agenesia renale monolaterale del rene sinistro e dell'uretere, ed un neonato maschio ha presentato un'uretra imperforata con associata ostruzione delle vie urinarie ed edema sottocutaneo scrotale. Non è chiara la correlazione tra queste malformazioni ed il trattamento.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutagenico e carcinogenico di ipilimumab. Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Tris cloridrato (2-ammino-2-idrossimetil-propan-1,3-diolo, cloridrato)

Cloruro di sodio

Mannitolo (E421)

Acido pentetico (acido dietilentriamminopentacetico)

Polisorbato 80

Idrossido di sodio (per aggiustamento pH)

Acido cloridrico (per aggiustamento pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 3 anni

Dopo apertura:

Soluzione per infusione: dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso del concentrato non diluito o diluito (tra 1 e 4 mg/ml) è stata dimostrata per 24 ore a 25°C e da 2°C a 8°C. Se non è utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione (non diluita o diluita) può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (2°C-8°C) oppure a temperatura ambiente (20°C-25°C).

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo (alluminio). Confezione da 1.

40 ml di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo (alluminio). Confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Calcolo della dose:

La dose prescritta per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di YERVOY concentrato.

- Ogni flaconcino da 10 ml di YERVOY concentrato fornisce 50 mg di ipilimumab; ogni flaconcino da 40 ml fornisce 200 mg di ipilimumab.
- Dose totale di ipilimumab in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- Volume di YERVOY concentrato per preparare la dose (ml) = dose totale in mg, diviso 5 (il dosaggio di YERVOY concentrato è 5 mg/ml).

Preparazione dell'infusione:

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione. L'infusione deve essere preparata sotto una cappa a flusso laminare o in una cabina di sicurezza, adottando le consuete precauzioni per una manipolazione sicura delle sostanze da somministrare per via endovenosa.

YERVOY può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione utilizzando un'apposita siringa sterile;  
o
- dopo la diluizione fino a 5 volte il volume originale del concentrato (fino a 4 parti di diluente per 1 parte di concentrato). La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 4 mg/ml. Per diluire il concentrato di YERVOY è possibile utilizzare:
  - una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%); o

- una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%).

#### FASE 1

- Lasciare a temperatura ambiente per circa 5 minuti il numero necessario di flaconcini di YERVOY.
- Ispezionare visivamente YERVOY concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di decolorazione. YERVOY concentrato è un liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere. Non utilizzare in presenza di una quantità insolita di particelle e di segni di decolorazione.
- Prelevare il volume richiesto di YERVOY concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

#### FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in una sacca EV (PVC o non PVC).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%). Mescolare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale.

#### Somministrazione:

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di YERVOY per via endovenosa in un periodo di 90 minuti.

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa. Utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di YERVOY è compatibile con:

- set per infusione in PVC
- filtri in linea di polietersulfone (0,2 µm-1,2 µm) e nylon (0,2 µm).

Alla fine dell'infusione, lavare la linea con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/698/001-002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.



- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che a tutti i medici che si prevede possano prescrivere YERVOY sia fornito quanto segue:

- Opuscolo FAQ per il Personale Sanitario
- Opuscoli Informativi per il Paziente inclusi nelle Schede di Allerta

Elementi chiave dell'opuscolo FAQ per il Personale Sanitario (formato Q&A):

- Breve introduzione ad ipilimumab (indicazione e obiettivo di tale strumento).
- Elenco delle reazioni avverse immunocorrelate importanti (irARs) e dei loro sintomi, come sottolineato nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):
  - Infiammazione del tratto gastrointestinale, come la colite, che può portare a perforazione intestinale
  - Infiammazione del fegato, come l'epatite, che può portare a insufficienza epatica
  - Infiammazione della cute che può portare a reazione cutanea grave (necrolisi epidermica tossica)
  - Infiammazione dei nervi che può portare a neuropatia
  - Infiammazione del sistema endocrino, incluse ghiandole surrenale, pituitaria o tiroide
  - Infiammazione oculare
  - Altre reazioni avverse immunocorrelate (irARs) (per es. polmonite, glomerulonefrite, insufficienza multiorgano)
  - Grave reazione da infusione
- Informazione che ipilimumab può causare effetti indesiderati gravi in molte parti del corpo che possono portare alla morte e richiedere un intervento precoce, come sottolineato nelle linee guida per il trattamento delle reazioni avverse immunocorrelate nel paragrafo 4.4 dell'RCP.
- Importanza della valutazione prima di ogni trattamento dei test di funzionalità epatica (LFTs), del TSH e dei segni e sintomi di reazioni avverse immunocorrelate (irARs).
- Follow-up dei pazienti a causa della insorgenza tardiva (mesi dopo il trattamento) degli eventi avversi immunocorrelati (irARs).
- Invito a distribuire l'opuscolo Informativo per il Paziente e ad educare il paziente e chi se ne prende cura circa i sintomi degli eventi avversi immunocorrelati (irARs) e della necessità di riportarli immediatamente al medico.

Elementi chiave dell'Opuscolo Informativo per il Paziente e Scheda di Allerta:

- Breve introduzione sull'indicazione di ipilimumab e sull'obiettivo di tale strumento.
- Informazione che ipilimumab può causare effetti indesiderati gravi in molte parti del corpo che possono portare alla morte e che devono essere immediatamente trattati.
- Richiesta di informare il medico di tutte le condizioni mediche prima del trattamento.
- Descrizione dei principali sintomi di reazioni avverse immunocorrelate (irARs) ed importanza di notificare immediatamente al medico se i sintomi si verificano, persistono o peggiorano.
  - Gastrointestinali: diarrea, sangue nelle feci, dolore addominale, nausea o vomito
  - Fegato: colorazione gialla della pelle o della parte bianca degli occhi
  - Cute: rash, vesciche e/o desquamazione della pelle, ulcere della bocca
  - Occhi: offuscamento della vista, alterazioni della vista, dolore agli occhi
  - Generali: febbre, mal di testa, sensazione di stanchezza, capogiri o svenimento, urine scure, sanguinamenti, debolezza, intorpidimento delle gambe, delle braccia, o del viso, alterazioni del comportamento, quali minor stimolo sessuale, divenire irritabili o smemorati
- L'importanza di non cercare di auto-trattare nessun sintomo senza aver prima contattato il personale sanitario
- Sito e il link al Foglio Illustrativo sul sito web EMA
- L'importanza di portare sempre con se la Scheda di Allerta per il Paziente, staccabile e formato tascabile, per mostrarla in tutte le visite mediche agli operatori sanitari diversi dal medico

prescrittore (ad esempio agli operatori sanitari del servizio di emergenza). La Scheda ricorda ai pazienti i sintomi chiave che devono essere riportati immediatamente al medico/infermiere. Inoltre contiene la richiesta di inserire i riferimenti per contattare il medico e per allertare altri medici che il paziente è in trattamento con ipilimumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il formato ed il contenuto del suddetto materiale con l'Autorità Nazionale Competente prima della commercializzazione nello Stato Membro.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre un studio randomizzato di confronto tra la dose di 3 mg/kg e la dose di 10 mg/kg valutando l'efficacia e la sicurezza nel melanoma avanzato, sulla base di un protocollo concordato con il CHMP, con obiettivo la sopravvivenza	Rapporto finale dello studio: Q4 2017

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

YERVOY 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
Ipilimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni ml di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.  
Ogni flaconcino contiene 50 mg di ipilimumab.  
Ogni flaconcino contiene 200 mg di ipilimumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Tris cloridrato, cloruro di sodio, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Solo monouso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park - Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

YERVOY concentrato sterile 5 mg/ml  
Ipilimumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni ml di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.  
Ogni flaconcino contiene 50 mg di ipilimumab.  
Ogni flaconcino contiene 200 mg di ipilimumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Tris cloridrato, cloruro di sodio, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato sterile

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso e.v.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

Solo monouso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park - Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### YERVOY 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione Ipilimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è YERVOY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY
3. Come usare YERVOY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare YERVOY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è YERVOY e a cosa serve**

YERVOY contiene il principio attivo ipilimumab, una proteina che aiuta il sistema immunitario ad attaccare e distruggere le cellule cancerogene attraverso l'azione delle cellule immunitarie.

Ipilimumab è utilizzato per il trattamento del melanoma avanzato (un tipo di tumore della pelle) negli adulti.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY**

##### **Non deve esserle somministrato YERVOY**

- se è **allergico** ad ipilimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico**.

##### **Avvertenze e precauzioni**

- Si rivolga al medico prima di usare YERVOY.
  - **infiammazione dell'intestino (colite)** che può aggravarsi fino a sanguinamenti o perforazione intestinale. Segni e sintomi di colite possono includere diarrea (feci acquose, molli o soffici), un numero di movimenti intestinali aumentato rispetto al solito, presenza di sangue nelle feci o feci di colore più scuro, dolore o dolorabilità nell'area dello stomaco.
  - **infiammazione del fegato (epatite)** che può portare a insufficienza epatica. Segni e sintomi di epatite possono includere colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nell'area destra dello stomaco, stanchezza.
  - **infiammazione della cute** che può portare a reazione cutanea grave (necrolisi epidermica tossica). Segni e sintomi di reazione cutanea grave possono includere rash cutaneo con o senza prurito, desquamazione cutanea, secchezza della pelle.

- **infiammazione dei nervi** che può portare a paralisi. Sintomi di problemi ai nervi possono includere debolezza muscolare, torpore o formicolio alle mani o ai piedi, perdita di coscienza o difficoltà al risveglio.
- **infiammazione delle ghiandole** che producono gli ormoni (specialmente ghiandole pituitaria, surrenale e tiroide) che può avere effetto su come queste ghiandole lavorano. Segni e sintomi che le ghiandole non stanno lavorando in maniera appropriata possono includere mal di testa, visione doppia o offuscata, stanchezza, ridotto stimolo sessuale, alterazioni del comportamento.
- **infiammazione oculare.** Segni e sintomi possono includere arrossamento degli occhi, dolore oculare, alterazioni o offuscamento della vista.

**Informi immediatamente il medico** se ha uno qualsiasi di questi sintomi o se i sintomi peggiorano. **Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.** Il medico può prescrivere altri medicinali per prevenire complicazioni più gravi e ridurre i suoi sintomi, può sospendere la dose successiva di YERVOY o può interrompere del tutto il trattamento con YERVOY. Tenga presente che questi segni e sintomi sono **a volte ritardati** e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento dovrà anche sottoporsi a delle **analisi del sangue**.

#### **Prima che le sia somministrato YERVOY, verifichi con il medico o l'infermiere**

- se è affetto da una **malattia autoimmune** (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- se ha, o ha avuto in precedenza, **un'infezione virale cronica del fegato**, incluse epatite B (HBV) o epatite C (HCV);
- se ha un'infezione da **virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

#### **Bambini**

Fino a quando non saranno disponibili maggiori informazioni, YERVOY non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 18 anni.

#### **Altri medicinali e YERVOY**

##### **Prima che le sia somministrato YERVOY, informi il medico**

- se sta assumendo qualsiasi medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di YERVOY. Tuttavia, una volta che è stato trattato con YERVOY, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti collaterali che potrebbe avere con YERVOY.
- se sta assumendo qualsiasi medicinale che blocca la coagulazione del sangue (anticoagulanti). Questi medicinali possono aumentare la probabilità di sanguinamenti nello stomaco o intestino, che sono un effetto collaterale di YERVOY.

#### **Informi inoltre il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.**

**Non prenda nessun altro medicinale** durante il trattamento senza aver prima parlato con il medico. Sulla base di dati preliminari, la somministrazione concomitante di YERVOY (ipilimumab) e di Zelboraf (vemurafenib, un altro medicinale per il trattamento del melanoma) non è raccomandata a causa di un'aumentata tossicità per il fegato.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Informi il medico** se è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o sta allattando.

**Non deve utilizzare YERVOY se è in stato di gravidanza** a meno che il medico lo raccomandi in modo specifico. Gli effetti di YERVOY nelle donne in gravidanza non sono noti ma è possibile che il principio attivo ipilimumab provochi danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile deve usare un **metodo contraccettivo efficace** durante il trattamento con YERVOY;
- Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con YERVOY, **informi il medico**.

Non è noto se ipilimumab passi nel latte materno. Tuttavia non sono attese esposizioni significative ad ipilimumab nel neonato attraverso il latte materno e non si prevedono effetti sui neonati/lattanti allattati al seno.

Chieda al medico se può allattare al seno durante o dopo il trattamento con YERVOY.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Non guidi e non utilizzi macchinari** dopo la somministrazione di YERVOY se non è sicuro di sentirsi bene. Una sensazione di stanchezza o di debolezza è un effetto indesiderato molto comune di YERVOY. Ciò può influire sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

### **YERVOY contiene sodio**

Se segue una dieta iposodica (una dieta povera di sale), **informi il medico** prima della somministrazione di YERVOY. Il medicinale contiene 2,3 mg di sodio per ml di concentrato.

## **3. Come usare YERVOY**

### **Come viene somministrato YERVOY**

YERVOY sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

Il medicinale sarà somministrato per infusione (iniezione goccia a goccia) in vena (per via endovenosa) per un periodo di 90 minuti.

La quantità di YERVOY da somministrare sarà calcolata in base al peso corporeo. A seconda della dose, prima della somministrazione, il contenuto del flaconcino di YERVOY può essere diluito totalmente o in parte con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%). Per ottenere la dose richiesta può essere necessario più di un flaconcino.

### **Quanto YERVOY viene somministrato**

La dose raccomandata è 3 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo.

Il trattamento con YERVOY sarà somministrato una volta ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. Potrebbe notare la comparsa di nuove lesioni o la crescita di lesioni esistenti sulla sua pelle, cose che possono essere attese mentre è in trattamento con YERVOY. Il medico continuerà a somministrarle YERVOY per un totale di 4 dosi, secondo la sua tolleranza al trattamento.

### **Se dimentica di prendere una dose di YERVOY**

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti per la somministrazione di YERVOY. Se manca un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la dose successiva.

### **Se interrompe il trattamento con YERVOY**

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con YERVOY prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento o sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

### **Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione**

YERVOY agisce sul sistema immunitario e può causare un'**infiammazione** in alcune parti dell'organismo. L'infiammazione può provocare seri danni all'organismo ed alcune condizioni infiammatorie possono mettere in pericolo la vita.

Negli studi clinici sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

#### **Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- perdita di appetito
- diarrea, vomito o sensazione di fastidio (nausea)
- eritema cutaneo, prurito
- sensazione di stanchezza o debolezza, reazioni nel sito di iniezione, febbre

➔ **Informi immediatamente il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica.  
**Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

#### **Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)**

- dolore nella sede del tumore
- ipofunzionalità della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso, ipofunzionalità dell'ipofisi
- disidratazione
- confusione
- danno nervoso (che causa dolore, debolezza e crampi), capogiri, mal di testa
- visione offuscata, dolore agli occhi
- pressione arteriosa bassa, arrossamento temporaneo del viso e del collo, sensazione di caldo intenso con sudorazione e battito cardiaco accelerato
- respiro corto, tosse
- sanguinamento gastrico o intestinale, infiammazione degli intestini (colite), stipsi, sensazione di bruciore allo stomaco, dolore allo stomaco
- anomalie della funzionalità epatica
- infiammazione e rossore della pelle, alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), orticaria (eruzione pruriginosa e pomfi), perdita o diradamento dei capelli, sudorazione notturna eccessiva, secchezza della pelle
- dolore muscolare ed articolare, spasmi muscolari
- tremore, mancanza di energia, gonfiore, dolore
- perdita di peso

➔ **Informi immediatamente il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica.  
**Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

#### **Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)**

- grave infezione batterica del sangue (sepsi, shock settico), infiammazione nell'area circostante il cervello o il midollo spinale, infiammazione dello stomaco e dell'intestino, infiammazione della parete intestinale (che causa febbre, vomito e dolore di stomaco), infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie
- un gruppo di sintomi causati dalla presenza del tumore nell'organismo quali elevati livelli nel sangue di calcio e colesterolo, e bassi livelli nel sangue di zuccheri (sindrome paraneoplastica)
- reazione allergica
- ipofunzionalità delle ghiandole surrenali, iperfunzionalità della tiroide che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso, deficit delle ghiandole che producono gli ormoni sessuali
- un gruppo di complicanze metaboliche che insorgono dopo il trattamento antitumorale caratterizzate da elevati livelli nel sangue di potassio e fosfato, e bassi livelli nel sangue di calcio (sindrome da lisi tumorale)
- alterazioni della salute mentale, depressione, ridotto stimolo sessuale
- grave e possibilmente fatale infiammazione dei nervi che causa dolore, debolezza o paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré), svenimento, infiammazione dei nervi cranici, eccessivo

- accumulo di liquido nel cervello, difficoltà di coordinazione dei movimenti (atassia), tremore, breve contrazione involontaria dei muscoli, difficoltà nel parlare
- infiammazione oculare che causa rossore o dolore, emorragia oculare, infiammazione dell'iride, riduzione della vista, sensazione di corpo estraneo negli occhi, occhi gonfi e lacrimanti
- battito cardiaco irregolare o anomalo
- infiammazione dei vasi sanguigni, malattia dei vasi sanguigni, riduzione dell'apporto di sangue agli arti, diminuzione della pressione arteriosa al momento di alzarsi
- estrema difficoltà respiratoria, accumulo di liquido nei polmoni, infiammazione dei polmoni, febbre da fieno
- perforazione intestinale, infiammazione della membrana della parete dello stomaco, infiammazione del piccolo intestino, infiammazione dell'intestino o del pancreas, ulcera peptica, infiammazione dell'esofago, blocco intestinale
- insufficienza epatica, infiammazione del fegato, ingrossamento del fegato, colorazione gialla della pelle o degli occhi (ittero)
- grave e possibilmente fatale desquamazione della pelle (necrolisi epidermica tossica)
- infiammazione dei muscoli che provoca dolore o rigidità dell'anca e della spalla, dolori alle articolazioni
- insufficienza della funzionalità renale, malattia renale
- assenza di cicli mestruali
- disfunzione di più organi, reazione correlata all'infusione del medicinale

➔ **Informi immediatamente il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica.  
**Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

**Molto rari (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)**

- grave reazione allergica, che potenzialmente può mettere in pericolo la vita.

➔ **Informi immediatamente il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica.  
**Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100) sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto altre dosi di YERVOY nel corso di studi clinici:

- triade di sintomi (meningismo): rigidità del collo, intolleranza alla luce intensa e mal di testa, malessere di tipo influenzale
- infiammazione del muscolo cardiaco, debolezza del muscolo cardiaco, liquido intorno al cuore
- infiammazione del fegato, della ghiandola tiroidea, del rene, del pancreas o del sistema nervoso centrale, noduli di cellule infiammatorie nei vari organi del corpo
- infiammazione del rivestimento superficiale interno di un particolare organo, infezione all'interno dell'addome
- infiammazione e rossore della pelle (eritema multiforme), lesioni cutanee dolorose delle braccia e delle gambe e del viso (eritema nodoso)
- debolezza muscolare, infiammazione dei muscoli scheletrici
- iperattività dell'ipofisi
- ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali causata da un'ipoattività dell'ipotalamo (parte del cervello)
- ridotta funzionalità della paratiroide, infiammazione della tiroide
- infiammazione degli occhi, infiammazione delle palpebre, gonfiore degli occhi, infiammazione del muscolo degli occhi
- infiammazione multiorgano
- diminuzione dell'udito
- malattia infiammatoria dei vasi sanguigni (più comunemente delle arterie della testa), cattiva circolazione del sangue che rende intorpidite o pallide le dita dei piedi e delle mani
- infiammazione dell'ano e della parete del retto (caratterizzata da sangue nelle feci e stimolo urgente alla defecazione), danno ai tessuti delle mani e dei piedi che provoca rossore, gonfiore e vesciche
- malattia della pelle caratterizzata da chiazze secche e rosse ricoperte di squame (psoriasi)
- modifica del colore dei capelli

→ **Informi immediatamente il medico** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica.  
**Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

#### **Alterazioni dei risultati degli esami**

YERVOY può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- una variazione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per contrastare le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- una variazione anomala degli ormoni e dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- anomalie dei test di funzionalità epatica
- livelli anomali di calcio, sodio, fosfato o potassio nel sangue
- presenza di sangue o proteine nelle urine
- un'anomala elevazione dell'alcalinità del sangue e di altri tessuti corporei
- reni che non sono in grado di rimuovere normalmente gli acidi dal sangue
- presenza nel sangue di anticorpi contro alcune cellule del proprio organismo

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare YERVOY**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene YERVOY**

- Il principio attivo è ipilimumab.  
Ogni ml di concentrato sterile contiene 5 mg di ipilimumab.  
Ogni flaconcino contiene 50 mg o 200 mg di ipilimumab.
- Gli altri componenti sono: Tris cloridrato, cloruro di sodio, (vedere paragrafo 2 "YERVOY contiene sodio"), mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, idrossido di sodio, acido cloridrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Descrizione dell'aspetto di YERVOY e contenuto della confezione**

YERVOY concentrato per soluzione per infusione è da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, e può contenere (poche) particelle leggere.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino da 10 ml o 1 flaconcino da 40 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

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



**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +385(1)6311-833

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**România**

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

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

**Calcolo della dose:**

La **dose prescritta** per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di YERVOY concentrato.

- Ogni flaconcino da 10 ml di YERVOY concentrato fornisce 50 mg di ipilimumab; ogni flaconcino da 40 ml fornisce 200 mg di ipilimumab.
- **Dose totale di ipilimumab** in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- **Volume di YERVOY concentrato** per preparare la dose (ml) = dose totale in mg, diviso 5 (il dosaggio di YERVOY concentrato è 5 mg/ml).

**Preparazione dell'infusione:**

**Avere cura di adottare una tecnica asettica** durante la preparazione dell'infusione. L'infusione deve essere preparata sotto una cappa a flusso laminare o in una cabina di sicurezza, adottando le consuete precauzioni per una manipolazione sicura delle sostanze da somministrare per via endovenosa.

YERVOY può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- **senza diluizione**, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione utilizzando un'apposita siringa sterile;

o

- **dopo la diluizione** fino a 5 volte il volume originale del concentrato (fino a 4 parti di diluente per 1 parte di concentrato). La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 4 mg/ml. Per diluire il concentrato di YERVOY è possibile utilizzare:
  - una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%); o
  - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%).

#### FASE 1

- Lasciare a temperatura ambiente per circa 5 minuti il numero necessario di flaconcini di YERVOY.
- Ispezionare visivamente YERVOY concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di decolorazione. YERVOY concentrato è un liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere. Non utilizzare in presenza di una quantità insolita di particelle e di segni di decolorazione.
- Prelevare il volume richiesto di YERVOY concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

#### FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in una sacca EV (PVC o non PVC).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%). Mescolare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale.

#### Somministrazione:

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di YERVOY per via endovenosa **in un periodo di 90 minuti**.

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa. Utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di YERVOY è compatibile con:

- set per infusione in PVC
- filtri in linea di polietersulfone (0,2 µm-1,2 µm) e nylon (0,2 µm).

Alla fine dell'infusione, lavare la linea con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%).

#### Condizioni di conservazione e periodo di validità:

##### Flaconcino chiuso

YERVOY deve essere **conservato in frigorifero (2°C-8°C)**. I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. YERVOY non deve essere congelato.

Non utilizzare YERVOY dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

##### Infusione di YERVOY

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale **deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente**. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione per infusione non diluita o diluita (tra 1 e 4 mg/ml) è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o quando refrigerata (2°C-8°C). Se non è utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione (non diluita o diluita) deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C-8°C) oppure a temperatura ambiente (20°C-25°C). L'utilizzo in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

**Smaltimento:**

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER RACCOMANDARE LA VARIAZIONE  
DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo in considerazione la relazione di valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi di farmacovigilanza (PRAC) sullo PSUR di Yervoy, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Una revisione dei casi di anafilassi o degli eventi di sindrome da rilascio di citochine ha identificato un totale di 6 casi: due dei 6 casi avevano informazioni limitate per la valutazione. Tuttavia, ci sono stati casi di reazioni anafilattiche, con conseguente ricovero di almeno un paziente; pertanto in tutti i casi segnalati si è reso necessario interrompere la terapia e [istituire] un trattamento di supporto. A causa delle caratteristiche dei casi (rapido tempo di insorgenza e gravità degli eventi) il PRAC ha considerato che le reazioni anafilattiche devono essere riportate nel paragrafo 4.8 del RCP, con una frequenza basata sugli studi clinici, cioè molto rari ( $< 0,01\%$  (1/12881)). Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivi per raccomandare la variazione dei termini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche per Yervoy, il CHMP è del parere che il rapporto rischio-beneficio del prodotto medicinale contenente il principio attivo ipilimumab è favorevolmente soggetto alle modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda che i termini per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio debbano essere modificati.