

OPDIVO (nivolumab) - Informații esențiale din rezumatul caracteristicilor produsului

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de prescriere. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 10 mg. **Indicații terapeutice:** Melanom: OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1 din RCP). Tratament adjuvant al melanomului: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1 din RCP). Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): OPDIVO în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translație ALK. OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți. Mezoteliom pleural malign (MPM): OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți. Carcinom renal (RCC): OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți. OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). Limfom Hodgkin clasic (LH clasic): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți. Cancer scuamos de cap și gât (SCCHN): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1 din RCP). Carcinom urotelial: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial nerezecabil local avansat sau metastazat, la adulți, după eșecul terapiei anterioare pe bază de săruri de platină. Cancer colorectal (CRC) cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H): OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). Carcinom scuamos esofagian (OSCC): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți. Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (OC sau GEJC): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie (vezi pct. 5.1 din RCP). Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică (GEJ) sau esofagian: OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS) ≥ 5 . **Doze și mod de administrare:** Testare PD-L1: Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1 din RCP). **Doze:** OPDIVO în monoterapie: Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 din RCP), în funcție de indicație, după cum urmează: Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant) și, respectiv, Carcinom renal: 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute; Cancer esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (tratament adjuvant): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, pentru primele 16 săptămâni, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute; Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, Limfom Hodgkin clasic, Cancer scuamos de cap și gât, Carcinom urotelial și, respectiv, Carcinom scuamos esofagian: 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute. OPDIVO în asociere cu ipilimumab: Melanom: Doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi, de asemenea, Tabelul 2 din RCP pentru duratele perfuziei); Mezoteliom pleural malign: Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul se continuă până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii; Carcinom renal și cancer colorectal dMMR sau MSI-H: Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (numai pentru RCC). În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia

asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (numai pentru RCC) (vezi, de asemenea, Tabelul 3 din RCP pentru duratele perfuziei). **OPDIVO în asociere cu cabozantinib: Carcinom renal:** Doza recomandată este fie nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală (vezi, de asemenea, Tabelul 4 din RCP pentru duratele perfuziei). **OPDIVO în asociere cu ipilimumab și chimioterapie: Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici:** Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. **OPDIVO în asociere cu chimioterapie: Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian:** Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni **sau** de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni (vezi pct. 5.1 din RCP). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. **Durata tratamentului:** Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație). În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni. În cazul administrării de OPDIVO în asociere cu cabozantinib, tratamentul cu OPDIVO trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Consultați RCP-ul pentru cabozantinib. S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 5 din RCP. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4 din RCP. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alți agenți terapeutici, se va consulta RCP-ul acestor alți agenți terapeutici administrați în asociere pentru informații privind dozele. Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici trebuie oprit definitiv în caz de: reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3; reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice. Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO (vezi, de asemenea, prospectul). Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuiilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a OPDIVO în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului. Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO. Dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre medicamente, se poate continua administrarea celorlalte medicamente. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, a OPDIVO în monoterapie sau a tratamentului numai cu chimioterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului. Atunci când OPDIVO este utilizat în asociere cu cabozantinib, modificările tratamentului prezentate în Tabelul 5 din RCP se aplică, de asemenea, și pentru OPDIVO ca parte a tratamentului. În plus, în cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC cărora li se administrează OPDIVO în asociere cu cabozantinib, se impun modificările tratamentului prezentate la pct. 4.2, secțiunea „**OPDIVO în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC**”, din RCP. **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1 din RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. **Vârșnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). **Mod de administrare:** OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Când se administrează în asociere cu ipilimumab și/sau chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab (dacă este cazul) și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 din RCP. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Trasabilitate:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. **Reacții adverse mediate imun:** Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență similară atunci când OPDIVO a fost

administrat în asociere cu cabozantinib, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Prin urmare, recomandările privind reacțiile adverse mediate imun prezentate la pct. 4.4 din RCP sunt aplicabile pentru OPDIVO ca parte a tratamentului în asociere, cu excepția cazurilor în care se menționează specific. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2 din RCP). Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan. În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei. Pentru mai multe informații privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, vezi pct. 4.4 din RCP. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nivolumab este un anticorp monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra enzimelor citocromului P450, al medicamentelor administrate concomitent, să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab. *Terapie imunosupresoare sistemică:* Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Nu există date din utilizarea nivolumab la femeile gravide. Alăptarea: Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. Fertilitatea: Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu îi afectează negativ. **Reacții adverse:** Nivolumab în monoterapie: *Rezumatul profilului de siguranță:* În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 3771), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (46%), durerea musculo-scheletică (31%), diareea (26%), greața (24%), tusea (24%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), dispneea (18%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (18%), constipația (17%), durerea abdominală (16%), infecțiile tractului respirator superior (16%), artralgia (15%), febra (14%), vărsăturile (14%), cefaleea (13%) și edemul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. Nivolumab în asociere cu ipilimumab: *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ipilimumab înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al ipilimumab în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru ipilimumab. Melanom: În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la pacienți cu melanom (n = 448), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost erupțiile cutanate tranzitorii (52%), fatigabilitatea (46%), diareea (43%), pruritul (36%), greața (26%), febra (19%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), colita (15%), vărsăturile (14%), artralgia (13%), durerea abdominală (13%), cefaleea (11%) și dispneea (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2); RCC și CRC dMMR sau MSI-H: În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru multiple tipuri de tumori (n = 666), perioada minimă de monitorizare variind între 17,5 și 27,6 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (58%), diareea (41%), durerea musculo-scheletică (39%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), pruritul (35%), greața (30%), tusea (29%), febra (29%), durerea abdominală (22%), artralgia (22%), scăderea apetitului alimentar (22%), infecțiile tractului respirator superior (21%), vărsăturile (21%), cefaleea (19%), dispneea (19%), hipotiroidismul (18%), constipația (18%), edemul (inclusiv edemul periferic) (16%), amețelile (14%), hipertiroidismul (12%), xerodermia (11%), hipertensiunea arterială (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2); MPM: În setul de date provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la pacienți cu MPM (n = 300), perioada minimă de monitorizare fiind de 22,1 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (43%), diareea (31%), erupțiile cutanate tranzitorii (30%), durerea musculo-scheletică (27%), greața (24%), scăderea apetitului alimentar (24%), pruritul (21%), constipația (19%) și hipotiroidismul (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). **Nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici:** *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere, înainte de inițierea tratamentului se va consulta RCP-ul pentru componentele respective ale terapiei asociate. În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie la pacienți cu adenocarcinom gastric, de GEJ sau esofagian (n = 782), perioada minimă de monitorizare fiind de 12,1 luni, cele mai frecvente reacții adverse au fost neuropatia periferică (53%), greața (48%), fatigabilitatea (44%), diareea (39%), vărsăturile (31%), scăderea apetitului alimentar (29%), durerea abdominală (27%), constipația (25%), durerea musculo-scheletică (20%), febra (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (18%), stomatita (17%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (13%), tusea (13%), edemul (inclusiv edemul periferic) (12%), cefaleea (11%) și infecțiile tractului respirator superior (10%). Incidențele reacțiilor adverse de grad 3-5 au fost de 76% pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 64% pentru tratamentul numai cu chimioterapie. Durata mediană a terapiei a fost de 6,75 luni (ÎI 95%: 6,11, 7,36) pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 4,86 luni

(Î 95%: 4,47, 5,29) pentru chimioterapie. În setul de date provenit din administrarea nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie în NSCLC (n = 358), perioada minimă de monitorizare fiind de 6,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse au fost fatigabilitatea (36%), greața (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (25%), diareea (20%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotirodismul (15%) și vărsăturile (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Durata mediană a terapiei a fost de 6,1 luni (Î 95% 4,93, 7,06) pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și de 2,4 luni (Î 95% 2,30, 2,83) pentru chimioterapie. **Nivolumab în asociere cu cabozantinib:** *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al cabozantinib în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru cabozantinib. **RCC:** În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg o dată pe zi la pacienți cu RCC (n = 320), perioada minimă de monitorizare fiind de 16,0 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotirodismul (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), ametețiile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertirodismul (10,0%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru informații complete privind reacțiile adverse, vezi pct. 4.8 din RCP. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj:** În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. **Lista excipienților:** Vezi pct. 6.1 din RCP. **Incompatibilități:** OPDIVO nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. **Perioada de valabilitate:** **Flacon nedeschis:** 3 ani. **După pregătirea soluției perfuzabile:** Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării este dependentă de modalitatea de pregătire a soluției perfuzabile și de condițiile de păstrare (vezi pct. 6.3 din RCP). Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 7 zile la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 7 zile de păstrare) la temperatura camerei ($\leq 25^\circ\text{C}$). Este necesară respectarea tehnicilor de asepsie în timpul pregătirii soluției perfuzabile (vezi pct. 6.6 din RCP). **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore. **Natura și conținutul ambalajului:** 4 ml, 10 ml, 12 ml sau 24 ml de concentrat în flacon a 10 ml sau 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil (aluminu). Cutie cu 1 flacon. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice. **Calcularea dozei:** Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat. **Nivolumab în monoterapie:** Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicație, indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 4.2 din RCP). **Nivolumab în asociere cu ipilimumab:** Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată. **Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul MPM:** Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. **Nivolumab în asociere cu chimioterapie:** Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg sau 240 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. **Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie:** Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. **Nivolumab în asociere cu cabozantinib:** Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. Vezi pct. 6.6, secțiunea „Pregătirea și administrarea”, din RCP. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlanda. **Numărul(e) autorizației de punere pe piață:** EU/1/15/1014/001-004. **Data primei autorizări:** 19 Iunie 2015. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 23 Aprilie 2020. **Data revizuirii textului:** Februarie 2022. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

YERVOY (ipilimumab) - Informații esențiale din rezumatul caracteristicilor produsului

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de prescriere. **Compoziția calitativă și cantitativă:**

Fiecare ml de concentrat conține ipilimumab 5 mg. Ipilimumab este un anticorp monoclonal anti-CTLA-4 complet uman (IgG1κ). **Indicații terapeutice:** Melanom: YERVOY în monoterapie este indicat pentru tratamentul melanomului în stadii avansate (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți, și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste. YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1 din RCP). Carcinom renal (RCC): YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): YERVOY în asociere cu nivolumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK. Mezoteliom pleural malign (MPM): YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți. Cancer colorectal (CRC) cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H): YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). **Doze și mod de administrare:** Doze: YERVOY în monoterapie: Melanom: Regimul de inducție recomandat pentru YERVOY este de 3 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru un total de 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție. YERVOY în asociere cu nivolumab: Melanom: Doza recomandată este de ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi, de asemenea, Tabelul 1 din RCP pentru duratele perfuziei); Carcinom renal și cancer colorectal dMMR sau MSI-H: Doza recomandată este de ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (numai pentru RCC). În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată ipilimumab cu nivolumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată ipilimumab cu nivolumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (numai pentru RCC) (vezi, de asemenea, Tabelul 2 din RCP pentru duratele perfuziei); Mezoteliom pleural malign: Doza recomandată este de 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul se continuă până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. YERVOY în asociere cu nivolumab și chimioterapie: Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici: Doza recomandată este de 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. Durata tratamentului: Tratamentul cu YERVOY în asociere cu nivolumab, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu YERVOY în asociere nivolumab, până la confirmarea progresiei bolii. Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de YERVOY. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu YERVOY. Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita întreruperea temporară a unei doze sau oprirea definitivă a terapiei cu YERVOY și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4 din RCP. Tratamentul cu YERVOY în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de: reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3; reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice. Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Grupe speciale de pacienți: Copii și adolescenți: Siguranța și

eficacitatea YERVOY în monoterapie la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Foarte puține date sunt disponibile. YERVOY nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani. Siguranța și eficacitatea YERVOY în asociere cu nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1 din RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. **Vârșnici:** În general, nu s-au raportat diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții care urmează tratament de primă linie pentru RCC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1 din RCP). Nu sunt necesare ajustări specifice de doză. **Insuficiență renală:** Nu sunt necesare ajustări specifice de doză la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată. **Insuficiență hepatică:** Administrarea YERVOY se va efectua cu precauție la pacienții cu concentrații plasmatiche ale transaminazelor $\geq 5 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 3 \times$ LSVN înainte de inițierea tratamentului. **Mod de administrare:** YERVOY se administrează intravenos. Durata perfuziei recomandată este de 30 sau 90 minute, în funcție de doză. YERVOY poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. YERVOY nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Când se administrează în asociere cu nivolumab, sau în asociere cu nivolumab și chimioterapie, nivolumab trebuie administrat primul urmat de administrarea YERVOY și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 din RCP. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Trasabilitate:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. **Ipilimumab în asociere cu nivolumab:** Atunci când ipilimumab este administrat în asociere, se va consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru celelalte componente ale terapiei asociate înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare legate de atenționări și precauții asociate tratamentului cu nivolumab, vă rugăm consultați RCP-ul pentru nivolumab. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. **Reacții mediate imun:** Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții adverse inflamatorii care sunt rezultatul activității imune crescute sau excesive (reacții adverse mediate imun), corelată cel mai probabil cu mecanismul său de acțiune. Reacțiile adverse mediate imun, care pot fi severe sau care pun viața în pericol, pot apărea la nivelul aparatului digestiv, la nivel hepatic, cutanat, al sistemului nervos, endocrin sau la nivelul altor sisteme și organe. Deși majoritatea reacțiilor adverse mediate imun au apărut în perioada de inducție, s-a raportat și debutul acestora la câteva luni după administrarea ultimei doze de ipilimumab. Cu excepția cazurilor în care se identifică o altă cauză, diareea, creșterea frecvenței scaunelor, scaunele sangvinolente, creșterile valorilor TFH, erupțiile cutanate tranzitorii și endocrinopatia trebuie considerate inflamatorii și corelate cu terapia cu ipilimumab. Diagnosticul precoce și conduita terapeutică adecvată sunt esențiale pentru minimizarea complicațiilor care pun viața în pericol. Recomandările specifice privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun pentru utilizarea ipilimumab în monoterapie și în asociere cu nivolumab: vezi RCP. **Precauții specifice afecțiunii:** Pacienții cu melanom ocular, melanom primar la nivelul SNC și pacienții cu metastaze cerebrale active nu au fost incluși în studiul MDX010-20 (vezi pct. 5.1 din RCP). **Reacții legate de administrarea perfuziei:** Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate legate de administrarea perfuziei pot fi tratați cu ipilimumab sau cu ipilimumab în asociere cu nivolumab sub supraveghere atentă. Premedicația cu medicamente antipiretice și antihistaminice poate fi luată în considerare. **Pacienți cu boli autoimune:** Ipilimumab poate interfera cu terapia imunosupresoare, ducând la exacerbarea afecțiunii subiacente sau la creșterea riscului de rejecție al grefei. Administrarea ipilimumab trebuie evitată la pacienții cu boli autoimune active severe în care activarea imună suplimentară se asociază cu potențial iminent de a pune viața în pericol. La alți pacienți cu antecedente de boli autoimune, ipilimumab trebuie utilizat cu precauție, după evaluarea atentă a raportului potențial risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte. **Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu:** YERVOY conține sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. **Administrare concomitentă, respectiv, Administrare secvențială cu vemurafenib:** vezi pct. 4.4 din RCP. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** **Corticosteroizi:** Administrarea corticoterapiei sistemice înainte de inițierea terapiei cu ipilimumab trebuie evitată din cauza potențialului de interacțiune cu activitatea și eficacitatea farmacodinamică a acestuia din urmă. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică sau terapia cu alte imunosupresoare poate fi utilizată după inițierea ipilimumab pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun. **Anticoagulante:** Deoarece hemoragia digestivă este o reacție adversă asociată terapiei cu ipilimumab, pacienții care necesită terapie anticoagulantă concomitentă trebuie monitorizați cu strictețe. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** YERVOY nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazurilor în care beneficiile clinice depășesc riscul potențial. Din cauza potențialului de a determina reacții adverse la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a opri tratamentul cu YERVOY având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Nu se cunoaște efectul ipilimumab asupra fertilității la femei și bărbați. **Reacții adverse:** **Rezumatul profilului de siguranță:** **Ipilimumab în monoterapie:** **Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** scăderea apetitului alimentar, diaree, vărsături, greață, erupții cutanate tranzitorii, prurit, fatigabilitate, reacții la locul administrării perfuziei, febră; **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** durere tumorală, anemie, limfopenie, hipopituitarism (inclusiv hipofizită), hipotiroidism, deshidratare, hipopotasemie, stare de confuzie, neuropatie senzitivă periferică, amețeli, cefalee, letargie, vedere încețoșată, durere oculară, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitor, bufeuri, dispnee, tuse, hemoragie gastrointestinală, colită, constipație, boală de reflux gastroesofagian, durere abdominală, inflamație a

mucoaselor, anomalii ale funcției hepatice, dermatită, eritem, vitiligo, urticarie, eczemă, alopecie, transpirații nocturne, xerodermie, artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, spasm muscular, frisoane, astenie, edem, durere, afecțiuni asemănătoare gripei, creșterea concentrației plasmatică a alanin aminotransferazei, creșterea concentrației plasmatică a aspartat aminotransferazei, creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creșterea concentrației bilirubinei sanguine, scădere în greutate. ***Ipilimumab în asociere cu nivolumab: Melanom:*** În setul de date cumulat provenit din administrarea ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg la pacienți cu melanom (n = 448), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost erupțiile cutanate tranzitorii (52%), fatigabilitatea (46%), diareea (43%), pruritul (36%), greața (26%), febra (19%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), colita (15%), vărsăturile (14%), artralgia (13%), durerea abdominală (13%), cefaleea (11%) și dispneea (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). În rândul pacienților tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg în studiul CA209067, la 154/313 (49%) dintre aceștia primul debut al reacțiilor adverse de grad 3 sau 4 a avut loc pe durata fazei inițiale de administrare asociată. Dintre cei 147 pacienți din acest grup care au continuat tratamentul în faza de administrare a unui singur medicament, 47 (32%) au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 pe durata fazei de administrare a unui singur medicament. Pentru o perioadă de monitorizare de minim 60 luni a pacienților din studiul CA209067, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. ***RCC și CRC dMMR sau MSI-H:*** În setul de date cumulat provenit din administrarea ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg pentru multiple tipuri de tumori (n = 666), perioada minimă de monitorizare variind între 17,5 și 27,6 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (58%), diareea (41%), durerea musculo-scheletică (39%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), pruritul (35%), greața (30%), tusea (29%), febra (29%), durerea abdominală (22%), artralgia (22%), scăderea apetitului alimentar (22%), infecțiile tractului respirator superior (21%), vărsăturile (21%), cefaleea (19%), dispneea (19%), hipotiroidismul (18%), constipația (18%), edemul (inclusiv edemul periferic) (16%), amețelile (14%), hipertiroidismul (12%), xerodermia (11%), hipertensiunea arterială (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). În rândul pacienților tratați cu ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, la 194/666 (29%) dintre aceștia primul debut al reacțiilor adverse de grad 3 sau 4 a avut loc pe durata fazei inițiale de administrare asociată. Dintre cei 474 pacienți din acest grup care au continuat tratamentul în faza de administrare a nivolumab în monoterapie, 168 (35%) au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 pe durata fazei de administrare a unui singur medicament. Pentru o perioadă de monitorizare de minim 60 luni a pacienților din studiul CA209214 pentru tratamentul RCC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. ***MPM:*** În setul de date provenit din administrarea ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg la pacienți cu MPM (n = 300), perioada minimă de monitorizare fiind de 22,1 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (43%), diareea (31%), erupțiile cutanate tranzitorii (30%), durerea musculo scheletică (27%), greața (24%), scăderea apetitului alimentar (24%), pruritul (21%), constipația (19%) și hipotiroidismul (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). ***Ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie (vezi pct. 4.2)*** Atunci când ipilimumab este administrat în asociere, înainte de inițierea tratamentului se va consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru componentele respective ale terapiei asociate. În setul de date provenit din administrarea ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni în asociere cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie în NSCLC (n = 358), perioada minimă de monitorizare fiind de 6,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse au fost fatigabilitatea (36%), greața (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (25%), diareea (20%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (15%) și vărsăturile (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Durata mediană a terapiei a fost de 6,1 luni (ÎI 95% 4,93, 7,06) pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie și de 2,4 luni (ÎI 95% 2,30, 2,83) pentru chimioterapie. Pentru informații complete privind reacțiile adverse, vezi RCP. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Lista excipienților:** Vezi pct. 6.1 din RCP. **Incompatibilități:** În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. **Perioada de valabilitate:** Vezi pct. 6.3 din RCP. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere sau diluare, vezi pct. 6.3 din RCP. **Natura și conținutul ambalajului:** Cutie cu 1 flacon a 10 ml de concentrat. Cutie cu 1 flacon a 40 ml de concentrat. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu reglementările de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlanda. **Data revizuirii textului:** Februarie 2022. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.