

INFORMACJA O LEKU (maj 2026)

Nazwa produktu leczniczego: YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Skład jakościowy i ilościowy: Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu. Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu. Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4 (IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze o

znanym działaniu: Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmol sodu, co odpowiada 2,30 mg sodu. **Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg. **Wskazania do stosowania:** Czerniak:

YERVOY w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) Rak nerkowokomórkowy (RCC): YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka

nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM): YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z

zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability high, MSI-H): YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka

jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach: pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po

wcześniej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC): YERVOY w skojarzeniu z

niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC): YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii

nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Ocena ekspresji PD-L1 Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty Wskazania do stosowania oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Badania statusu MSI/MMR Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty Wskazania do stosowania oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dawkowanie: YERVOY w monoterapii: Czerniak Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej. YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem: Czerniak U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc.

ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 1. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce albo 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie **albo** w dawce 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 1. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; **lub**
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Tabela 1.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 2.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu RCC

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H

Zalecana dawka w pierwszej linii leczenia CRC z dMMR lub z MSI-H wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z 240 mg niwolumabu podawanych dożylnie co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie, **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 3. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie z powodu CRC z dMMR lub z MSI-H, zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanych dożylnie co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek, a następnie 240 mg niwolumabu w monoterapii podawanego dożylnie co 2 tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 3. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem.

Tabela 3.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu CRC z dMMR lub z MSI-H

		Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	Pierwsza linia	240 mg w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
	Po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab		1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Złośliwy międzybłoniak opłucnej Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Plaskonabłonkowy rak przełyku Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Rak wątrobowokomórkowy Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie maksymalnie do 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co

4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 4. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie lub dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 4.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu HCC

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią: Niedrobnokomórkowy rak płuca Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. *Czas trwania leczenia:* Leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby (ang. LFTs) i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz Tabele 5A, 5B oraz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Dzieci w wieku poniżej 12 lat:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY u dzieci w wieku poniżej 12 lat. *Zaprzestanie leczenia lub wstrzymanie dawek:* Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem YERVOY i włączenia ogólnego podawania dużych dawek kortykosteroidów. W niektórych przypadkach można rozważyć podanie innego produktu immunosupresyjnego (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia lub wstrzymania dawek dla monoterapii produktem YERVOY opisano w Tabelach 5A i 5B, a dla leczenia produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem lub w drugiej fazie leczenia (niwolumab w fazie monoterapii) po zastosowaniu leczenia skojarzonego opisano w Tabeli 5C. Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Tabela 5A: Kiedy całkowicie zaprzestać podawania produktu YERVOY w monoterapii

Tabela 5A: Kiedy całkowicie zaprzestać podawania produktu YERVOY w monoterapii	
YERVOY należy całkowicie odstawić u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi. Leczenie tych działań niepożądanych, w przypadku dowiedzionego lub przypuszczalnego pochodzenia immunologicznego, może wymagać także podawania dużych dawek kortykosteroidów (szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania znajdują się w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).	
<u>Działania niepożądane</u>	stopień NCI-CTCAE v4^a
Dotyczące żołądka i jelit: Ciężkie objawy (ból brzucha, ciężka biegunka lub istotna zmiana liczby stolców, krew w stolcu, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego)	• Biegunka lub zapalenie jelit stopnia 3. lub 4.
Dotyczące wątroby: Duży wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub bilirubiny całkowitej lub objawy hepatotoksyczności	• Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT, lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.
Dotyczące skóry: Zagrożająca życiu wysypka skórna (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka) lub ciężki uogólniony świąd wpływający na codzienne aktywności lub wymagający interwencji lekarskiej	• Wysypka stopnia 4. lub świąd stopnia 3.
Neurologiczne: Wystąpienie lub pogorszenie objawów ciężkiej neuropatii ruchowej lub czuciowej	• Neuropatia ruchowa lub czuciowa stopnia 3. lub 4.
Inne układy narządowe^b: (np. zapalenie nerek, zapalenie płuc, zapalenie trzustki, nieinfekcyjne zapalenie mięśnia sercowego, cukrzyca)	• $\geq$ Reakcje pochodzenia immunologicznego stopnia 3.^c • $\geq$ Zaburzenia oczne pochodzenia immunologicznego NIEODPOWIADAJĄCE na miejscowe leczenie immunosupresyjne, stopnia 2. • Cukrzyca stopnia 4.

^a Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Każde inne działania niepożądane, które są związane lub podejrzewa się, że są związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o przerwaniu leczenia produktem YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.

^c Pacjenci z ciężką (stopnia 3. lub 4.) endokrynopatią kontrolowaną hormonalnym leczeniem zastępczym mogą być dalej leczeni.

Tabela 5B: Kiedy wstrzymać dawkę produktu YERVOY w monoterapii	
Należy wstrzymać dawkę^a produktu YERVOY u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania opisano w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.	
<u>Działania niepożądane</u>	Działanie
Dotyczące żołądka i jelit: Biegunka lub zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu, które albo nie poddają się kontroli terapeutycznej lub są przewlekłe (5-7 dni) lub nawracają	1. Wstrzymać dawkę do czasu zmniejszenia się nasilenia działania niepożądanego do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego). 2. Jeśli toksyczność ustąpiła, należy powrócić do dawkowania.^d 3. Jeśli toksyczność nie ustąpiła, należy wstrzymać dawki aż do ustąpienia działania toksycznego a następnie powrócić do dawkowania.^d 4. Odstawić YERVOY, jeśli nasilenie działania toksycznego nie zmniejszy się do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego).
Dotyczące wątroby: Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT, lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2.	
Dotyczące skóry: Umiarkowana lub ciężka (stopnia 3.) ^b wysypka skórna lub dotyczący całego ciała/nasilony świąd (stopnia 2.), niezależnie od jego etiologii	
Dotyczące układu dokrewnego: Ciężkie działania niepożądane dotyczące gruczołów dokrewnych, np. zapalenie przysadki mózgowej lub zapalenie tarczycy, które nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą hormonalnego leczenia zastępczego lub leczenia immunosupresyjnego w dużych dawkach Cukrzyca stopnia 3.	
Neurologiczne: Umiarkowana (stopnia 2.) ^b niejasna diagnostycznie neuropatia ruchowa, osłabienie mięśniowe lub neuropatia czuciowa (trwająca dłużej niż 4 dni)	
Inne działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu^c	

^a Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu YERVOY.

^b Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Każde inne działania niepożądane dotyczące układów narządowych, które uważa się za związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o wstrzymaniu dawki produktu YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.

^d Do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Tabela 5C: Zalecane modyfikacje leczenia produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem lub w drugiej fazie leczenia (niwolumab w fazie monoterapii) po zastosowaniu leczenia skojarzonego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelit stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego bez HCC	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego z HCC	Jeśli aktywność AspAT/AlAT mieści się w granicach normy na początku leczenia i zwiększa się do > 3 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 1 i ≤ 3 razy GGN i zwiększa się do > 5 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 3 i ≤ 5 razy GGN i zwiększa się do > 8 i ≤ 10 razy GGN	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Aktywność AspAT/AlAT zwiększa się do > 10 razy GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększa się do > 3 razy GGN	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą ^a , do czasu kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4. Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów ^b
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporaźnej	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporaźnej stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporaźnej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

^b U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem jest nieznane.

^c Objawiający się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń. W celu oceny zalecanej modyfikacji leczenia należy wziąć pod uwagę najcięższy stopień według kryteriów CTCAE z poszczególnych zdarzeń.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem należy trwale odstawić w przypadku:

- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

W czasie podawania produktu YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie niwolumabu w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

Szczególne populacje: Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY stosowanego w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są bardzo ograniczone dane. Produktu leczniczego YERVOY nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane. Osoby w podeszłym wieku: Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów otrzymujących leczenie pierwszej linii RCC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji. Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej populacji. Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zaburzenie czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z farmakokinetycznych badań populacyjnych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U

pacjentów z aktywnością aminotransferaz $\geq 5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny $> 3 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia, produkt YERVOY należy podawać z zachowaniem ostrożności. **Sposób podawania:** Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu YERVOY nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt YERVOY należy podawać po nim, a następnie chemioterapię (jeśli dotyczy) tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** *Identyfikowalność:* W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. *Ocena ekspresji PD-L1:* W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody. *Ocena statusu MSI/MMR:* W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody. *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem:* Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego. Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem niwolumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. *Objawy pochodzenia immunologicznego:* Ipilimumab jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ipilimumabu. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z ipilimumabem. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu. W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych. Specyficzne dla ipilimumabu wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego dla ipilimumabu stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z niwolumabem opisano poniżej. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania

niepożądanego, po uzyskaniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym. Należy trwale przerwać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z nowolumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym. Objawy pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego: Ipilimumab w monoterapii: Podanie ipilimumabu wiąże się z występowaniem ciężkich objawów pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt Działania niepożądane). U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu 3. fazy zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010-20), mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopień 3.-5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu badania wytycznych postępowania, w większości przypadków (90%) nastąpiła poprawa (definiowana jako powrót do stanu łagodnego [stopień 1.] lub łżejszego, lub do stanu przed rozpoczęciem leczenia), przy czym mediana czasu od wystąpienia objawów do uzyskania poprawy wynosiła 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). U pacjentów należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego lub perforacji przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny może obejmować biegunkę, zwiększoną częstość wypróżnień, ból brzucha lub obecność krwi w kale, z lub bez gorączki. W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi. Po dopuszczeniu leku do obrotu opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej. Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego, należy wykonać odpowiednie badanie kału w celu wykluczenia etiologii zakaźnej lub innej. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego opierają się na nasileniu objawów (zgodnie z klasyfikacją stopnia ciężkości wg NCI-CTCAE v4). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną (stopnia 1. lub 2.) biegunką (lub zwiększeniem liczby wypróżnień do 6 na dobę) lub podejrzanym łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem jelita grubego (np. ból brzucha lub obecność krwi w stolcu) mogą kontynuować przyjmowanie ipilimumabu. Zalecane jest leczenie objawowe (np. loperamid, uzupełnianie płynów) i ścisłe monitorowanie. Jeśli łagodne lub umiarkowane objawy nawracają lub utrzymują się przez 5-7 dni, zaplanowaną dawkę ipilimumabu należy wstrzymać i zaleca się włączenie leczenia kortykosteroidami (np. prednizon 1 mg/kg mc. doustnie raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy). Jeśli objawy ulegną złagodzeniu do stopnia 0.-1. lub powrócą do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia, można wznowić podawanie ipilimumabu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) biegunką lub zapaleniem jelita grubego (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) i zaleca się natychmiastowe leczenie ogólne kortykosteroidami w dużych dawkach podawanymi dożylnie. (W badaniach klinicznych stosowano metylprednizolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę). Gdy biegunka oraz inne objawy zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. W badaniach klinicznych szybkie zmniejszanie dawki (w okresie < 1 miesiąca) powodowało u niektórych pacjentów nawrót biegunki lub zapalenia jelita grubego. Pacjentów należy badać czy nie doszło do perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenia otrzewnej. Doświadczenie z badań klinicznych, dotyczących postępowania w opornej na steroidy biegunce i zapaleniu jelita grubego jest ograniczone. Po wykluczeniu innych przyczyn [w tym zakażenia (reaktywacji zakażenia) wirusem cytomegalii (CMV), ocenianego metodą PCR wirusa w próbce z biopsji, i zakażenia innymi wirusami, bakteriami lub pasożytami] u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej należy rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych, przy braku przeciwwskazań, podawano pojedynczą dawkę infliksymabu 5 mg/kg mc. Infliksymabu nie

należy stosować w przypadku podejrzenia perforacji przewodu pokarmowego lub posocznicy (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego infliksymabu). Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego: Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem: Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony. Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem: Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony. Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego: Ipilimumab w monoterapii: Podanie ipilimumabu jest związane z ciężką hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki prowadzącej do zgonu niewydolności wątroby (patrz punkt Działania niepożądane). U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.-5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu zaleceń okres do ustąpienia objawów wynosił od 0,7 do 2 tygodni. Przed podaniem każdej dawki ipilimumabu należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny, gdyż zmiany wyników badań laboratoryjnych mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Wzrost wartości wskaźników określających czynność wątroby może wystąpić bez objawów klinicznych. W celu wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia wątroby, w tym wskutek infekcji, progresji nowotworu lub działania jednocześnie stosowanych leków, a także w celu monitorowania objawów, aż do ich ustąpienia należy oznaczać aktywność AspAT, AlAT i stężenie bilirubiny całkowitej. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi). W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej stopnia 2., należy wstrzymać zaplanowaną dawkę ipilimumabu, a wskaźniki czynności wątroby monitorować aż do ustąpienia nieprawidłowości. Po uzyskaniu poprawy, podawanie ipilimumabu można wznowić (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). U pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, albo zwiększonym stężeniem bilirubiny stopnia 3. lub 4., należy

zaprześć leczenia na stałe (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) i zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie ogólnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów podawanych dożylnie (np. metyloprednizolonem 2 mg/kg mc. na dobę lub równoważnym produktem leczniczym). U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie podwyższonych wskaźników czynności wątroby aż do ich normalizacji. Gdy objawy ustępują, a wskaźniki czynności wątroby wykazywać będą trwałą poprawę lub powrót do wartości wyjściowych, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca. Wzrost wartości wskaźników czynności wątroby w czasie zmniejszania dawki steroidów można opanować zwiększając dawkę i spowalniając szybkość zmniejszania dawki. W przypadku pacjentów z istotnym podwyższeniem wskaźników czynności wątroby, które jest odporne na leczenie kortykosteroidami, można rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami oraz ze wzrostem wskaźników czynności wątroby w czasie stopniowego zmniejszania dawki steroidów, który nie odpowiadał na zwiększenie dawki kortykosteroidów, stosowano mykofenolan mofetylu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla mykofenolanu mofetylu). *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem*: Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry: Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu reakcja skórna w związku z wcześniejszą immunostymulacyjną terapią przeciwnowotworową. *Ipilimumab w monoterapii*: Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry, które mogą być pochodzenia immunologicznego. Obserwowano rzadkie przypadki toksycznej nekrozy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN) (w tym zespół Stevensa-Johnsona), niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki polekowych reakcji z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (patrz punkt Działania niepożądane). Zespół DRESS ma postać wysypki z eozynofilią, której towarzyszy jeden lub więcej spośród następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Zespół DRESS może charakteryzować się długim opóźnieniem (od dwóch do ośmiu tygodni) pomiędzy ekspozycją na produkt leczniczy i wystąpieniem zaburzeń. Wysypka i świąd indukowane przez ipilimumab miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.-5.) działań niepożądanych wynosiła 3 tygodnie (0,9-16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu specyficznych dla protokołu wytycznych postępowania objawy ustępowały; mediana czasu od wystąpienia objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni). Leczenie wysypki i świądu, indukowanych przez ipilimumab, zależy od ich nasilenia. Pacjenci z wysypką o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) mogą kontynuować leczenie ipilimumabem, stosując leczenie objawowe (np. leki antyhistaminowe). Przy łagodnej lub umiarkowanej wysypce lub łagodnym świądzie, które trwają przez 1-2 tygodnie i nie ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów miejscowo, należy rozpocząć doustne leczenie

kortykosteroidami (np. prednizon w dawce 1 mg/kg mc. raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy). W przypadku pacjentów z ciężką (stopnia 3.) wysypką, należy wstrzymać zaplanowaną dawkę ipilimumabu. Jeśli początkowe objawy ulegną złagodzeniu (do stopnia 1.) lub ustąpią, leczenie ipilimumabem można wznowić (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy zaprzestać leczenia ipilimumabem u pacjentów z bardzo ciężką (stopnia 4.) wysypką lub ciężkim (stopnia 3.) świądem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) i natychmiast rozpocząć ogólne, dożylnie podanie kortykosteroidów w dużych dawkach (np. metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę). Gdy wysypka lub świąd zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca. *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem*: Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego: *Ipilimumab w monoterapii*: Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zespołu Guillain-Barré, które prowadziły do zgonu. Zgłaszano także występowanie objawów przypominających miastenię (patrz punkt Działania niepożądane). U pacjentów może wystąpić osłabienie mięśniowe oraz neuropatia czuciowa. Należy przeanalizować przypadki niemożliwej do wyjaśnienia neuropatii ruchowej, osłabienia mięśniowego lub neuropatii czuciowej trwającej > 4 dni oraz wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, infekcje, zespoły metaboliczne oraz działania jednocześnie stosowanych leków. U pacjentów z umiarkowaną (stopnia 2.) neuropatią ruchową (z elementem czuciowym lub bez elementu czuciowego), prawdopodobnie związana ze stosowaniem ipilimumabu, należy wstrzymać zaplanowaną dawkę. Jeśli nasilenie objawów neurologicznych powróci do stanu sprzed leczenia, u pacjenta można wznowić podawanie ipilimumabu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią czuciową o dowiedzionym lub podejrzanym związku ze stosowaniem ipilimumabu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Pacjentów należy leczyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania z neuropatią czuciową oraz natychmiast rozpocząć dożylnie podanie kortykosteroidów (np. metyloprednizolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę). Należy zwrócić uwagę na postępujące objawy neuropatii ruchowej i zastosować odpowiednie leczenie. Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią ruchową, niezależnie od jej przyczyny (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek. *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem*: Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego: *Ipilimumab w monoterapii*: Podanie ipilimumabu może powodować stan zapalny narządów wydzielania wewnętrznego, objawiający się jako niedoczynność podwzgórza, przysadki mózgowej,

niewydolność nadnerczy, niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1 i cukrzycowa kwasica ketonowa (patrz punkty Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane), a pacjenci mogą prezentować objawy niespecyficzne, które mogą przypominać inne stany patologiczne, np. przerzuty do mózgu lub inne choroby. Najczęstszym obrazem klinicznym są bóle głowy i zmęczenie. Mogą wystąpić także zaburzenia pola widzenia, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz zmniejszenie ciśnienia. Należy wykluczyć przełom nadnerczowy jako przyczynę objawów występujących u pacjenta. Doświadczenie kliniczne dotyczące endokrynopatii związanej ze stosowaniem ipilimumabu jest ograniczone. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.-4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się kontroli za pomocą leczenia immunosupresyjnego i hormonalnego leczenia zastępczego. W przypadku wystąpienia objawów przełomu nadnerczowego, np. ciężkiego odwodnienia, niedociśnienia lub wstrząsu zaleca się jak najszybsze dożylne podanie kortykosteroidów oraz należy ocenić czy pacjent nie ma sepsy lub zakażenia. Jeżeli obecne są objawy niewydolności nadnerczy, ale pacjent nie jest w przełomie nadnerczowym, należy rozważyć wykonanie dalszych badań, w tym laboratoryjnych i obrazowych. Ocena badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych może być wykonana zanim rozpocznie się leczenie kortykosteroidami. W przypadku nieprawidłowych wyników badań obrazowych przysadki mózgowej lub badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych, zaleca się krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami w dużej dawce (np. deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin lub równoważny produkt leczniczy), w celu leczenia stanu zapalnego danego narządu, zaś zaplanowaną dawkę ipilimumabu należy wstrzymać (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Obecnie nie wiadomo, czy podawanie kortykosteroidów leczy dysfunkcję narządu dokrewnego. Należy także włączyć odpowiednie hormonalne leczenie zastępcze. Konieczne może być długoterminowe hormonalne leczenie zastępcze. W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić ipilimumab w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy. Gdy objawy lub zaburzenia wyników badań laboratoryjnych zostaną opanowane, a stan ogólny pacjenta ulegnie poprawie można wznowić podawanie ipilimumabu, a po ocenie stanu klinicznego rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 miesiąc. *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem:* Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu

z niwolumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającego życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy. Reakcje na wlew: Ipilimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem: W badaniach klinicznych ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać ipilimumab lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew. Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: Ipilimumab w monoterapii: U pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20 zgłaszano następujące działania niepożądane o możliwym pochodzeniu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych. Ponadto u pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. + szczepionką peptydową gp100 w badaniu MDX010-20 zgłaszano zapalenie tęczówki, anemię hemolityczną, wzrost aktywności amylazy, niewydolność wielonarządową oraz zapalenie płuc. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane). Jeśli działania te będą miały ciężkie nasilenie (stopnia 3. lub 4.), mogą wymagać natychmiastowego ogólnego leczenia kortykosteroidami w dużych dawkach i zaprzestania podawania ipilimumabu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki, surowiczego odwarstwienia siatkówki lub zapalenia nadtwardówki, związanych z leczeniem ipilimumabem, należy rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu. U pacjentów z zapaleniem oka związanym z ipilimumabem obserwowano przemijającą utratę widzenia. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego u pacjentów leczonych ipilimumabem. Leczenie ipilimumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów litych. U tych pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia ipilimumabem w stosunku do ryzyka możliwego odrzucenia narządu. Ipilimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1: Limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) obserwowano podczas stosowania ipilimumabu w monoterapii oraz podczas stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (w tym niwolumabem). Należy zachować ostrożność podczas stosowania ipilimumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Jeśli zostanie potwierdzona HLH, należy zaprzestać podawania ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wdrożyć leczenie HLH. Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem: W badaniach klinicznych z różnymi dawkami i różnymi typami nowotworów zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporażnej, zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rhabdmiolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu

produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane). U pacjentów z zapaleniem oka związanym z ipilimumabem obserwowano przemijającą utratę widzenia. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. Po podaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) oraz zastosować odpowiednie leczenie. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Podczas stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem. Wczesne rozpoznanie i intensywne postępowanie terapeutyczne są konieczne, aby ograniczyć związaną z tym zachorowalność i ryzyko zgonu. W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 2. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Jeśli nastąpi poprawa, można rozważyć wznowienie podawania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawki kortykosteroidów. Jeśli mimo rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami nastąpi pogorszenie lub nie nastąpi poprawa, dawkę kortykosteroidów należy dostosować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem. Środki ostrożności specyficzne dla choroby: **Czerniak:** Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego i czynnymi przerzutami do mózgu nie włączano do badania MDX010-20. Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej nie włączano do badania klinicznego CA184-169. Jednakże, pacjentów z przerzutami do mózgu włączano do tego badania, jeśli nie występowały u nich objawy neurologiczne związane z przerzutami do mózgu i jeśli nie było konieczne lub też nie zastosowano leczenia ogólnego kortykosteroidami w okresie 10 dni przed rozpoczęciem terapii ipilimumabem. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu i wcześniej leczeni ipilimumabem nie byli włączeni do badania pediatrycznego CA184070. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu i wcześniej leczeni lekami działającymi na CTLA-4, PD-1, PD-L1 lub CD137 nie byli włączeni do badania pediatrycznego CA184178. W badaniach klinicznych ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni

z badań klinicznych dotyczących czerniaka. W przypadku braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza ($\text{PD-L1} \geq 1\%$) poprawa OS była podobna dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (patrz punkt Działania niepożądane).

Stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą: Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą.

Rak nerkowokomórkowy: Pacjenci z jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni badań klinicznych ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca: Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, z aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniej leczenie układowe zaawansowanej choroby lub którzy mieli aktywujące mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia pierwszej linii NDRP. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dostępne dane są ograniczone. U tych pacjentów, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej: Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z głównego badania klinicznego dotyczącego pierwszej linii leczenia MPM. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H: Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Plaskonabłonkowy rak przełyku: Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby.

Rak wątrobowokomórkowy: Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , po wcześniejszym przeszczepieniu wątroby, z chorobą wątroby w stadium C według klasyfikacji Childa-Pugha, z współistniejącymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, z encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), z klinicznie istotnym wodobrzuszem, z zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub stanami medycznymi wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji,

zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego HCC. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z HCC w stadium B według klasyfikacji Childa-Pugha. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem, a następnie niwolumab w monoterapii należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku HCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 6 miesięcy w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do lenwatinibu lub sorafenibu. Wyższe ryzyko zgonu może być związane z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lekarze powinni wziąć pod uwagę to ryzyko przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi: W badaniach klinicznych nie badano pacjentów, którzy w wywiadzie podawali choroby autoimmunologiczne (inne niż bielactwo i odpowiednio kontrolowane niedobory endokrynologiczne, takie jak hypotyroidyzm), w tym wymagające ogólnego leczenia immunosupresyjnego z powodu wcześniej rozpoznanej aktywnej choroby autoimmunologicznej lub jako leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu narządu. Ipilimumab jest produktem nasilającym aktywność limfocytów T, które umożliwiają odpowiedź immunologiczną i może wpływać na leczenie immunosupresyjne, powodując zaostrzenie choroby podstawowej lub zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Stosowania ipilimumabu należy unikać u pacjentów z ciężką chorobą autoimmunologiczną, w której dalsza aktywacja układu immunologicznego mogłaby stanowić nieuchronne zagrożenie życia. U innych pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, ipilimumab należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu prawdopodobnego, indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści. Pacjenci na diecie z kontrolowaną zawartością sodu: Produkt leczniczy zawiera 23 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 92 mg sodu w fiolce zawierającej 40 ml koncentratu, co odpowiada 1,15% i 4,60% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu. Jednoczesne podawanie z wemurafenibem: W badaniu 1. fazy zgłaszano bezobjawowe, stopnia 3. zwiększenia aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT > 5 × GGN) i bilirubiny (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 × GGN) w przypadku jednoczesnego podawania ipilimumabu (3 mg/kg) i wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę lub 720 mg dwa razy na dobę). Na podstawie tych wstępnych danych, jednoczesne podawanie ipilimumabu i wemurafenibu nie jest zalecane. Podanie po zastosowaniu wemurafenibu: W badaniu 2. fazy u pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF leczonych ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. po zastosowaniu wemurafenibu wykazano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. dotyczących skóry w porównaniu do samego ipilimumabu. Należy zachować ostrożność podając ipilimumab po leczeniu wemurafenibem. Dzieci i młodzież: Dostępne są ograniczone dane, natomiast brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie należy stosować ipilimumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w monoterapii u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta, biorąc pod uwagę dostępne ograniczone dane, obserwowane korzyści i toksyczność ipilimumabu w monoterapii u dzieci i młodzieży (patrz punkt Działania niepożądane). **Działania niepożądane: Ipilimumab w monoterapii (patrz Dawkowanie i sposób podawania):** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Ipilimumab podawano u około 10 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4). Ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, dotyczący postępowania z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego). U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 10% pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie łaknienia i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie ipilimumabem przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów. b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach

klinicznych (n= 767) oraz pochodzące z monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w Tabeli 6. Reakcje te sklasyfikowano według układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Odsetki chorych z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego u pacjentów z dodatnim HLA-A2*0201, którzy otrzymali ipilimumab w badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych. Profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. u niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ustalony na podstawie połączonych danych uzyskanych w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy (N= 75; leczonych) oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów w dwóch retrospektywnych badaniach obserwacyjnych (N= 273 i N= 157) i w badaniu CA184-169 (N=362) był podobny do uzyskanego u pacjentów z leczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z przerzutami, leczonych ipilimumabem (3 mg/kg mc. z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 3 lata) i włączonych do międzynarodowego, prospektywnego, obserwacyjnego badania CA184143 (N= 1151) były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących stosowania ipilimumabu w zaawansowanym czerniaku.

Tabela 6.: Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.^a

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica ^b , zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego
Niezbyt często	wstrząs septyczny ^b , zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	zespół paranowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość, limfopenia, małopłytkowość, neutropenia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna ^b , eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna ^c
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Bardzo rzadko	reakcja anafilaktyczna
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu litego ^c
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność przysadki mózgowej ^c , niedoczynność tarczycy ^c
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^c , wtórna niewydolność nadnerczy ^d , nadczynność tarczycy ^c , hipogonadyzm
Rzadko	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy ^d , zapalenie tarczycy ^d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
Często	odwodnienie, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia
Niezbyt często	zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza, hipokalcemia ^d
Rzadko	cukrzyca typu 1 (w tym cukrzycowa kwasica ketonowa) ^h
Zaburzenia psychiczne	
Często	stan splątania, depresja
Niezbyt często	zmiany stanu umysłowego, zmniejszenie libido

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré ^{b,c} , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), autoimmunologiczna neuropatia ośrodkowa (zapalenie mózgu) ^d , omdlenie, ataksja, drżenie, mioklonie, dysfagia
Rzadko	miastenia ^d
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, ból oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^c , krwawienie do ciała szklistego, zapalenie tęczówki ^c , obrzęk oka ^d , zapalenie powiek ^d , zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady ^c , surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	
Często	arytmia, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca
Niezbyt często	zapalenie naczyń, angiopatia ^b , niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna
Rzadko	zapalenie tętnicy skroniowej ^d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, kaszel, alergiczny nieżyt nosa
Niezbyt często	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) ^b , nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka ^c , wymioty, nudności, zaparcie, ból brzucha
Często	krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit ^{b,c} , refluks żołądkowo przełykowy, zapalenie błon śluzowych ^d , zapalenie żołądka i jelit, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	perforacja przewodu pokarmowego ^{b,c} , perforacja jelita grubego ^{b,c} , perforacja jelit ^{b,c} , zapalenie otrzewnej ^b , zapalenie uchyłków, zapalenie trzustki, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód jelita grubego, zapalenie przełyku, niedrożność jelit ^d , zapalenie odbytu ^d
Rzadko	zewnętrzny zespół niedrożności trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często	niewydolność wątroby ^{b,c} , zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd ^c
Często	zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk ^d , łysienie, nocne poty, suchość skóry
Niezbyt często	toksyczna nekroliza naskórka ^{b,c} , leukoklastyczne zapalenie naczyń, łuszczenie skóry, zmiany koloru włosów ^d
Rzadko	rumień wielopostaciowy ^d , łuszczyca ^d , polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) ^d
Częstość nieznana	pemfigoid

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f
Często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśniowe, zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie mięśni ^d , osłabienie mięśni ^d
Rzadko	zapalenie wielomięśniowe ^d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek ^b
Niezbyt często	kłębuszkowe zapalenie nerek ^c , autoimmunologiczne zapalenie nerek ^d , kwasica kanalikowa, krwimocz ^d , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^g , białkomocz ^d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk, ból
Często	dreszcze, astenia, objawy grypopodobne ^d
Niezbyt często	niewydolność wielonarządowa ^{b,c} , zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej ^d , reakcja związana z podaniem wlewu
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^c , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej ^c , zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi ^d , zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy ^c
Niezbyt często	zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy ^d , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi (TSH), zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi ^c , dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych ^d , zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi
Rzadko	zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi ^d , zmniejszenie stężenia tyroksyny ^d , nieprawidłowe stężenie prolaktyny we krwi ^d

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 6. nie mogą być w pełni przypisane ipilimumabowi, ale mogą wynikać z choroby podstawowej.

^a Częstości ustalone na podstawie danych zebranych w 9 badaniach klinicznych ipilimumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka.

^b W tym zgon

^c Dodatkowe informacje o tych potencjalnie zapalnych działaniach niepożądanych znajdują się w punkcie "Opis wybranych działań niepożądanych" oraz w punkcie 4.4. Dane prezentowane w tych punktach zasadniczo odzwierciedlają doświadczenie z badania 3. fazy MDX010-20.

^d Dane spoza 9 zakończonych badań klinicznych dotyczących czerniaka włączono do oceny częstości.

^e Zdarzenia po wprowadzeniu do obrotu (patrz także Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

^f Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

^h Cukrzyca typu 1, która może być związana z cukrzycową kwasicą ketonową

Dodatkowe działania niepożądane, niewymienione w Tabeli 6., zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki (zarówno < jak i > 3 mg/kg mc.) ipilimumabu w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka. Następujące dodatkowe reakcje występowały z częstością <1%, o ile nie zaznaczono inaczej: zespół podrażnieniowo-oponowy (meningismus), zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, kardiomiopatia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, rumień guzowaty, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, nadczynność przysadki mózgowej, niedoczynność przytarczyc, zakaźne zapalenie otrzewnej, zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki, objaw Raynauda, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół uwalniania cytokin, sarkoidoza, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, leukopenia, policytomia, limfocytoza, zapalenie mięśni gałki ocznej i niedosłuch neurosensoryczny. Ogólny profil bezpieczeństwa ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu klinicznym CA184-169 (N=362) był zgodny z tym określonym dla ipilimumabu u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka. *Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania)* a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego(produktów leczniczych). Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące profilu

bezpieczeństwa innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z ipilimumabem, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego. Wyniki zebrane dla ipilimumabu podawanego w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 7. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2626) i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 7.: Działania niepożądane ipilimumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość ^{b,i} , małopłytkowość ^b , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , neutropenia ^b
Często	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość
Rzadko	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu litego ^f

	W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca
Niezbyt często	kwasicca ketonowa
Rzadko	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	kwasicca metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^g
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporaźna, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporaźnej ^k
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwów, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, suchość oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady, surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego ^a , arytmia (w tym arytmia komorowa) ^a , bradykardia
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia ^h
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc ^a , zatorowość płucna ^a , wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie dwunastnicy
Rzadko	perforacja jelit ^a , zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia

	W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd
Często	łyśnienie, bielactwo, pokrzywka, suchość skóry, rumień
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, inne zmiany liszajowate ^j
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,d} , liszaj twardzinowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^c , ból stawów
Często	skurcze mięśni, słabość mięśniowa, zapalenie stawów
Niezbyt często	reumatyczny ból wielomięśniowy, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^a
Rzadko	spondyloartropatia, zespół Sjogrena, rabdomioliza ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Często	ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie aktywności AIAT ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiponatremia ^b , hiperkaliemia ^b , hipokaliemia ^b , hiperkalcemia ^b , hipokalcemia ^b
Często	hipernatremia ^b , hipermagnezemia ^b , zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 7. nie mogą być w pełni przypisane ipilimumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^b Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

^d Zgłoszone także z badań nieuwjętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

^e Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

^f Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

^h Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

ⁱ Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

- j Zaburzenia liszajopodobne to termin złożony, który obejmuje liszaj rogowaciejący i liszaj płaski.
 k Zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Opis wybranych działań niepożądanych: Z wyjątkiem zaznaczonych przypadków, dane dotyczące ipilimumabu w monoterapii pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii (n=131) albo ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100 (n=380) w badaniu 3. fazy dotyczących zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010 20). Stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W Tabeli 8. przedstawiono odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, którzy trwale zaprzestali leczenia. Ponadto w Tabeli 8. przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Tabela 8.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów

	Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	2,1
Zapalenie jelita grubego	6
Zapalenie wątroby	5
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	1,1
Endokrynopatie	2,2
Skóra	1,0
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,3
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów^{a,b}	
Zapalenie płuc	59
Zapalenie jelita grubego	32
Zapalenie wątroby	39
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	27
Endokrynopatie	18
Skóra	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18

^a w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

^b częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego: Podawanie ipilimumabu wiąże się z występowaniem ciężkich działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. Zgon w wyniku perforacji przewodu pokarmowego stwierdzono u <1% pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100. W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, biegunkę i zapalenie jelita grubego zgłaszano, odpowiednio, u 27% i 8% pacjentów. Częstość ciężkiej (stopnia 3. lub 4.) biegunki i ciężkiego (stopnia 3. lub 4.) zapalenia jelita grubego wynosiła po 5%. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich

lub prowadzących do zgonu (stopnia 3.–5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, w większości przypadków (90%) następowała poprawa (definiowana jako poprawa do stanu łagodnego [stopień 1.] lub lżejszego lub do stanu sprzed leczenia) z medianą wynoszącą 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi. Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,0% (682/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–48,9). Zaburzenia ustąpiły u 618 pacjentów (91%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–170,0⁺). U pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%). Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,0% (157/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) i 0,3% (8/2626) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1–56,8). Zaburzenia ustąpiły u 129 pacjentów (82,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1⁺–149,3⁺). Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego: Ipilimumab jest związany z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. Prowadzącą do zgonu niewydolność wątroby stwierdzono u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii. Wzrost aktywności AspAT i AlAT o różnym nasileniu zgłaszano, odpowiednio, u 1% i 2% pacjentów. Nie zgłaszano znacznego (stopnia 3. lub 4.) zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT. Czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.–5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, okres zdrowienia wynosił od 0,7 do 2 tygodni. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi). U pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce większej niż zalecana w skojarzeniu z dakarbazyłą hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii. U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,2% (556/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (132/2626); 8,3% (218/2626) i 1,3% (34/2626) pacjentów. U siedmiu pacjentów (0,3%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–36,6). Zaburzenia ustąpiły u 482 pacjentów (87,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–175,9⁺). Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym przypadki stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%). U pacjentów z HCC leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 34,3%, w tym stopnia 2. (8,4%), stopnia 3. (14,2%) i stopnia 4. (2,7%). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry: Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry, które mogą być pochodzenia immunologicznego. Toksyczną nekrolizę naskórka (w tym zespół Stevensa-Johnsona, SJS) zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z gp100. W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano polekowe reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) po podaniu ipilimumabu. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki występowania pemfigoidu. W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii wysypkę i świąd o różnym nasileniu zgłaszano u 26% pacjentów. Wysypka i świąd, związane z ipilimumabem, były przeważnie łagodne

(stopnia 1.) lub umiarkowane (stopnia 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.–5.) działań niepożądanych ze strony skóry wynosiła 3 tygodnie (0,9–16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń objawy ustąpiły; mediana czasu od pojawienia się objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni). U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,1% (1210/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,3% (375/2626); 4,6% (120/2626) i 0,1% (3/2626) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 843 pacjentów (70%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1–268,7⁺). Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym przypadki stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%). Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego: Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami neurologicznymi pochodzenia immunologicznego. Prowadzące do zgonu przypadki zespołu Guillain-Barré zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc., w skojarzeniu z gp100. Objawy przypominające miastenie zgłaszano także u <1% pacjentów, którzy otrzymywali większe dawki ipilimumabu w badaniach klinicznych. Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek: U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,4% (141/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (52/2626); 0,8% (21/2626) i 0,4% (11/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (<0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,0–34,8). Zaburzenia ustąpiły u 110 pacjentów (78,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–172,1⁺). Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u 4% pacjentów zgłaszano niedoczynność przysadki mózgowej o różnym nasileniu. Niewydolność nadnerczy, nadczynność i niedoczynność tarczycy o różnym nasileniu zgłaszano u 2% pacjentów. Ciężką (stopnia 3. lub 4.) niedoczynność przysadki mózgowej zgłaszano u 3% pacjentów. Czas do wystąpienia łagodnej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.–4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się hormonalnemu leczeniu zastępczemu. U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,2% (608/2626). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,7% (333/2626) i 1,0% (27/2626) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626) i 1,5% (40/2626) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (16/2626) i 0,5% (13/2626) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. Cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1. i cukrzycową kwasicę ketonową) stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u <0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) i 0,2% (6/2626) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 297 pacjentów (40,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1⁺ tygodnia. Reakcje na wlew: U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,5% (118/2626). Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) i <0,1% (1/2626) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12%. Immunogenność: U mniej niż 2% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymali ipilimumab w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy, rozwinęły się przeciwciała przeciwko ipilimumabowi. U żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z podaniem wlewu, w okresie okołowlewowym oraz reakcje anafilaktyczne. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko ipilimumabowi. Ogółem nie obserwowano wyraźnego związku między rozwojem przeciwciał i działaniami niepożądanymi. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i badanych

w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła od 6,3% do 13,7%. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła 7,5%, a częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła 1,6%. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni, 37,8% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 33,8% dla niwolumabu podawanego w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanym co 6 tygodni i chemioterapią. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni, 4,6% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 2,6% dla niwolumabu podawanego w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią. Podczas stosowania w skojarzeniu z niwolumabem, CL ipilimumabu nie zmienił się w obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi i nie ma dowodów na zmianę profilu toksyczności.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,8% niedokrwistości; 1,8% małopłytkowości; 2,2% leukopenii; 6,9% limfocytopenii; 3,3% neutropenii; 2,7% zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; 9,8% zwiększenia aktywności AspAT; 9,3% zwiększenia aktywności AlAT; 2,3% zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej; 1,8% zwiększenia stężenia kreatyniny; 1,4% hipalbuminemii; 7,1% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 7,8% zwiększenia aktywności amylazy; 16,3% zwiększenia aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 0,8% hiperkalcemii; 2,0% hiperkalemii; 0,8% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 3,0% hipokalemii i 8,7% hiponatremii. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących zwiększenia aktywności AlAT (15,3%).

Dzieci i młodzież: Ipilimumab w monoterapii: Nie zgłaszano nowych działań niepożądanych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. U pojedynczego pacjenta w wieku 12 lat i powyżej leczonego ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., w badaniu CA184070 nie zgłaszano działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAR) stopnia 3. U dwóch (25,0%) z 8 pacjentów, u których stosowano dawkę 5 mg/kg mc. i u 1 (11,1%) z 9 pacjentów, u których stosowano dawkę 10 mg/kg mc. zgłaszano zdarzenia stopnia 3.-4. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zgonu. Typy irAR były zgodne z doświadczeniem u dorosłych, przy czym we wszystkich grupach najczęściej zgłaszano irAR dotyczące żołądka i jelit (0 [3 mg/kg mc.], 62,5% [5 mg/kg mc.] i 44,4% [10 mg/kg mc.]), czynności wątroby (0 [3 mg/kg mc.], 75,0% [5 mg/kg mc.], 33,3% [10 mg/kg mc.]) i skóry (0 [3 mg/kg mc.], 25,0% [5 mg/kg mc.], 33,3% [10 mg/kg mc.]). W badaniu tym nie obserwowano nowych ani niespodziewanych irAR. Nie stwierdzono różnic w spektrum irAR zgłaszanych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W badaniu CA184178 nie obserwowano nowych ani niespodziewanych irAR, a obserwowane irAR występowały z podobną częstością, nasileniem i umiejscowieniem narządowym do tych zgłaszanych w badaniach u dorosłych. U dwóch pacjentów w grupie, w której stosowano dawkę 10 mg/kg mc., w trakcie badania wystąpiło endokrynologiczne irAR stopnia 1. i stopnia 3. – hiperglikemia. Nie zgłaszano innych zaburzeń endokrynologicznych. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, jak również u dorosłych, przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9.: Podsumowanie zdarzeń niepożądanych po podaniu do czterech dawek 3, 5 i 10 mg/kg mc., wszyscy leczeni pacjenci

	Liczba pacjentów (%)						
	Wiek $\geq$ 12 do 21 lat			Wiek 12 do < 18 lat		Dorośli	
	Zaawansowany czerniak i guzy lite inne niż czerniak			Zaawansowany czerniak		Zaawansowany czerniak	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 łącznie	CA184004/007/008/022 łącznie
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Wszystkie zgony, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Zgony związane z leczeniem, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
SAEs związane z lekiem, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AEs prowadzące do przerwania stosowania leku badanego, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AEs związane z lekiem, prowadzące do przerwania stosowania leku badanego, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
irAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AEs związane z lekiem, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA wersja 17.0 dla CA184070, wersja 19.0 dla CA184178 i wersja 12.1 dla puli dorosłych do oceny bezpieczeństwa. NA = nie oceniano

W przypadku dorosłych, zgony odnotowane w tej tabeli miały miejsce w okresie do 70 dni od otrzymania ostatniej dawki niezależnie od związku przyczynowego z badanym lekiem. Zgony w przypadku dzieci i młodzieży oznaczają przypadki, w których zdarzenia wystąpiły w trakcie badania, w okresie do 30 dni od otrzymania ostatniej dawki, z wyjątkiem „Wszystkich zgonów”, które dotyczą przypadków występujących >30 dni od otrzymania ostatniej dawki. W badaniu CA184178 zgony zgłaszano do upływu co najmniej 90 dni od otrzymania ostatniej dawki.

Związek przyczynowy z ipilimumabem określono jako możliwy, prawdopodobny, jednoznaczny lub niezany w badaniu CA184178 i w puli dorosłych do oceny bezpieczeństwa oraz jako istniejący lub niezany w badaniu CA184070.

Skróty: SAEs = poważne zdarzenia niepożądane; AEs = zdarzenia niepożądane; irAEs = zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem: Bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu (w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w skojarzeniu z niwolumabem (w dawce 1 mg/kg mc. albo 3 mg/kg mc. w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie) oceniano u 33 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od $\geq$ 1 roku do < 18 lat (w tym 20 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym z zaawansowanym czerniakiem, w badaniu klinicznym CA209070. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem były zmęczenie (33,3%) i wysypka plamisto-grudkowa (21,2%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dziesięciu pacjentów (30%) wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

W badaniu klinicznym CA209908 z udziałem 74 dzieci i młodzieży z pierwotnymi nowotworami złośliwymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wysokiego stopnia złośliwości nie obserwowano

nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w stosunku do danych dostępnych z badań u dorosłych w poszczególnych wskazaniach. Osoby w podeszłym wieku: U pacjentów z MPM, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (odpowiednio 54% i 28%). Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 67% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (odpowiednio 53% i 27%). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> **Podmiot Odpowiedzialny:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867 Irlandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez Komisję Europejską:** EU/1/11/698/001-002. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa. Tel. (22) 260 64 00.

Data przygotowania: maj 2026 r. (na podstawie ChPL z dn. 07.05.2026 r.)