

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.

Üks 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

Ipilimumab on täielikult inimese CTLA-4 vastane monoklonaalne antikeha (IgG1κ) mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml kontsentraati sisaldab 0,1 mmol naatriumi, mis vastab 2,30 mg naatriumile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt opaletsentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi ja mille pH on 7,0 ja osmolaarsus 260-300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

YERVOY monoterapia on näidustatud kaugelearenenud (mitteopereeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (vt lõik 4.4).

YERVOY kombinatsioonravi nivolumabiga on näidustatud kaugelearenenud (mitteopereeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanutel.

Nivolumabi monoterapiaga võrreldes on nivolumabi ja ipilimumabi kombineeritud kasutamisel progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse pikenemine tõestatud ainult patsientidel, kellel on madal tuumori PD-L1 ekspressioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama ja seda jälgima eriarst, kellel on kogemusi vähiravis.

Annustamine

YERVOY monoterapia

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

YERVOY soovituslik induktsioonirežiim on 3 mg/kg, manustatuna intravenoosselt 90 minuti vältel iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Sõltumata uute kollete tekkimisest või olemasolevate kollete kasvamisest tuleb patsientidele talutavuse korral manustada kõik induktsioonirežiimi annused (4 annust). Kasvaja ravivastust tuleb hinnata alles pärast induktsioonravi lõpetamist.

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga

Soovitav annus on 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse nivolumabi monoterapiat intravenoosselt 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel nagu näidatud tabelis 1. Monoterapia faasis tuleb nivolumabi esimene annus manustada;

- 3 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 240 mg iga 2 nädala järel; või
- 6 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 480 mg iga 4 nädala järel.

Tabel 1: Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga intravenoosseks manustamiseks soovitatavad annused ja infusiooniajad

	Kombinatsiooni faas, iga 3 nädala järel 4-ks annustamise korraks	Monoterapia faas
Nivolumab	1 mg/kg 30 minuti jooksul	240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul
Ipilimumab	3 mg/kg 90 minuti jooksul	-

Ravi YERVOY'ga kombinatsioonis nivolumabiga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu. Täheldatud on atüüpilisi ravivastuseid (nt kasvaja mõõtmete esialgset mõõduvat suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav YERVOY ravi kombinatsioonis nivolumabiga jätkata, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Enne ravi alustamist YERVOYga ja enne iga annuse manustamist tuleb hinnata maksa ja kilpnäärme funktsiooni näitajaid. Lisaks tuleb YERVOY kasutamise ajal patsienti jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete või sümptomite, sealhulgas diarröa ja koliidi nähtude esinemise osas (vt tabelid 2A, 2B ja lõik 4.4).

Alla 12-aastased lapsed

Ipilimumabi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Ravi lõpetamine või annuste vahelejätmine

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete vältimiseks võib osutuda vajalikuks annuse vahelejätmine või YERVOY kasutamise lõpetamine ja suureannuselise süsteemse kortikosteroidravi alustamine. Osadel juhtudel võib olla otstarbekaks muu immunosupressiivse ravimi kasutamine (vt lõik 4.4).

Annust ei soovitata suurendada ega vähendada. Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine.

Ravi lõpetamise või annuste vahelejätamise juhendid on esitatud tabelites 2A ja 2B YERVOY monoterapia ja tabelis 2C YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga manustamiseks teises ravifaasis (nivolumabi monoterapia) kombinatsioonravi järgselt. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete üksikasjalikud ravijuhised on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 2A Millal tuleb YERVOY monoterapia kasutamine lõpetada	
YERVOY kasutamine tuleb lõpetada patsientidel, kellel esinevad järgmised kõrvaltoimed. Loetletud kõrvaltoimete esinemise korral võib vajalikuks osutuda ka suureannuseline süsteemne kortikosteroidravi, kui seotus immuunsüsteemiga on kindlaks tehtud või eeldatav (üksikasjalikud ravijuhised vt lõik 4.4).	
<u>Rasked või eluohtlikud kõrvaltoimed</u>	NCI-CTCAE v4 aste^a
Seedetrakti häired: Rasked sümptomid (kõhuvalu, raske diarröa või roojamise sageduse oluline muutus, veriroe, seedetrakti hemorraagia, seedetrakti perforatsioon).	<ul style="list-style-type: none"> 3. või 4. astme diarröa või koliit
Maksa häired: Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) või üldbilirubiini taseme oluline tõus või hepatotoksilisuse sümptomid.	<ul style="list-style-type: none"> ASAT, ALAT või üldbilirubiini 3. või 4. astme tõus.
Naha kahjustused: Eluohtlik nahalööve (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs) või raske ulatuslik pruuritus, mis häirib igapäevast elu või vajab meditsiinilist sekkumist	<ul style="list-style-type: none"> 4. astme lööve või 3. astme pruuritus
Neuroloogilised häired: Esmakordne või süvenev raske motoorne või sensoorne neuropaatia.	<ul style="list-style-type: none"> 3. või 4. astme motoorne või sensoorne neuropaatia
Teised organsüsteemid^b: (nt nefriit, pneumoniit, pankreatiit, mittenakkuslik müokardiit)	<ul style="list-style-type: none"> immuunsüsteemiga seotud ≥ 3. astme reaktsioonid^c immuunsüsteemiga seotud ≥ 2. astme silma kahjustused, mis EI allu paiksele immunosupressiivsele ravile

^a Toksilisuse astmed vastavad USA Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele, versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Mis tahes teiste kõrvaltoimete, mille seotus immuunsüsteemiga on kindlaks tehtud või eeldatav, aste tuleb määrata vastavalt Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele. Otsus YERVOY kasutamine katkestada peab põhinema kõrvalnähu raskusastmel.

^c Patsiendid, kellel esineb raske (3. või 4. astme) endokrinopaatia, mis allub hormoonasendusravile, võivad ravi jätkata.

Tabel 2B Millal tuleb YERVOY monoterapia annus vahele jätta	
YERVOY annus^a tuleb vahele jätta patsientidel, kellel esinevad järgmised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed. Üksikasjalikud ravijuhised vt lõik 4.4.	
<u>Kerged kuni mõõdukad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed</u>	Tegevus
Seedetrakti häired: Mõõdukas diarröa või koliit, mis kas ei allu meditsiinilisele ravile või püsivad (5-7 päeva) või korduvad.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jätta annus manustamata, kuni kõrvaltoime taandub 1. või 0 astmeni (või saavutatakse ravieelne seisund). 2. Kui kõrvalnähud kaovad jätkata ravi.^d 3. Kui kõrvalnähud ei ole kadunud, jätke annused vahele kuni kõrvalnähtude kadumiseni, seejärel jätkake ravi.^d 4. Kui kõrvalnähud ei taandu 1. või 0 astmeni või ravieelse seisundini, lõpetada ravi YERVOYga.
Maksa häired: ASAT, ALAT või üldbilirubiini 2. astme tõus.	
Naha kahjustused: Mõõdukas kuni raske (3. aste) ^b nahalööve või ulatuslik/intensiivne pruuritus (2. aste), sõltumata etioloogiast.	
Endokriinsüsteemi häired: Endokriinnäärmetega seotud rasked kõrvaltoimed, nagu näiteks hüpofüsiit ja türeoidiit, mis ei allu piisaval määral hormoonasendusravile või suureannuselisele immunosupressiivsele ravile.	
Neuroloogilised häired: Mõõdukas (2. astme) ^b teadmata põhjusega motoorne neuropaatia, lihaskõrge või sensoorne neuropaatia, mis kestavad rohkem kui 4 päeva.	
Teised mõõdukad kõrvaltoimed^c	

^a YERVOY annuse vähendamine ei ole soovitatav.

^b Toksilisuse astmed vastavad USA Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele, versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Mis tahes teiste organsüsteemi kõrvaltoimete, mida seostatakse immuunsüsteemiga, aste tuleb määrata vastavalt Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele. Otsus annuse vahelejätmise kohta peab põhinema kõrvalnähu raskusastmel.

^d Kuni kõigi 4 annuse manustamiseni või 16 nädalat alates esimesest annusest, mis on varasem.

Tabel 2C: Soovitused YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga või kombinatsioonravile järgneva teise ravifaasi (nivolumabi monoteeraapia) ravi muutmiseks

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit	2. raskusastme pneumoniit	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud, radiograafilised kõrvalekalded on paranenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	3. või 4. raskusastme pneumoniit	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud koliit	2. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	3. või 4. astme diarröa või koliit	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud hepatiit	2. raskusastme aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse või üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Katkestada annus(t)e manustamine kuni laboratoorsed näitajad on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	3. või 4. raskusastme ASAT, ALAT või üldbilirubiini tõus	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire	2. või 3. raskusastme kreatiniinisalduse suurenemine	Katkestada annus(t)e manustamine, kuni kreatiniinisaldus on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	4. raskusastme kreatiniinisalduse suurenemine	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad	Sümptomaatiline 2. või 3. raskusastme hüpotüreoos, hüpertüreoos, hüpofüsiit,	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega (kui see oli ägeda põletiku sümptomite tõttu vajalik) on lõppenud. Hormoonasendusravi ^a ajal tuleb ravi katkestada seniks kuni sümptomeid ei esine
	2. raskusastme neerupealiste puudulikkus	
	3. raskusastme diabeet	Lõpetada ravi alaliselt
	4. raskusastme hüpotüreoos 4. raskusastme hüpertüreoos 4. raskusastme hüpofüsiit	
3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus 4. raskusastme diabeet		
Immuunsüsteemiga seotud naha kahjustused	3. raskusastme lööve	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	4. raskusastme lööve	Lõpetada ravi alaliselt
	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)	Lõpetada ravi alaliselt (vt lõik 4.4)

Tabel 2C: Soovitused YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga või kombinatsioonravile järgneva teise ravifaasi (nivolumabi monoteeraapia) ravi muutmiseks

	3. raskusaste (esmakordne ilmnemine)	Katkestada annus(t)e manustamine
	3. raskusastme müokardiit	Lõpetada ravi alaliselt
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste; ravile vaatamata püsiv 2. või 3. raskusaste; kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 10 mg prednisooni või selle ekvivalendini ööpäevas.	Lõpetada ravi alaliselt

Märkus: Toksilisuse raskusastmed on kooskõlas NCI-CTCAE versiooniga 4 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4*, USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvalnähtude üldised terminoloogilised kriteeriumid, v4).

^a Soovitused hormoonasendusraviks on toodud lõigus 4.4.

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga ravi tuleb alaliselt lõpetada:

- 4. raskusastme või korduva 3. raskusastme kõrvaltoimete esinemisel;
- 2. või 3. raskusastme kõrvaltoimete püsimisel vaatamata ravile.

Kui YERVOY^d kasutatakse kombinatsioonis nivolumabiga ja neist ühe ravimi manustamine katkestatakse, tuleb katkestada ka teise ravimi manustamine. Kui pärast ravipausi alustatakse annustamist uuesti, võib patsiendi individuaalsele hindamisele põhinedes taasalustada kombinatsioonravi või nivolumabi monoteeraapiat.

Eripopulatsioonid

Lapsed

YERVOY ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed on väga piiratud. YERVOYd ei tohi alla 12-aastastel lastel kasutada.

Eakad

Ohutuse ja efektiivsuse osas eakate (≥ 65 aastased) ja nooremate patsientide (< 65 aastased) vahel üldist erinevust ei täheldatud. Selles populatsioonis ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

YERVOY ohutust ja efektiivsust ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Populatsiooni farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

YERVOY ohutust ja efektiivsust ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Populatsiooni farmakokineetika tulemuste põhjal ei ole kerge maksakahjustuse korral annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Patsientidele, kellel enne ravi alustamist on transaminaaside tase $\geq 5 \times$ ULN või bilirubiini tase $> 3 \times$ ULN, tuleb YERVOYd manustada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

YERVOY on intravenoosseks kasutamiseks. Soovituslik infusiooniaeg on 90 minutit.

YERVOYd võib intravenoosselt manustada ilma lahjendamata või lahjendatult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega kontsentratsioonini 1 kuni 4 mg/ml.

YERVOYd ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

Kasutamisel koos nivolumabiga, tuleb nivolumabi manustada esimesena, millele järgneb YERVOY manustamine samal päeval. Iga infusiooni puhul tuleb kasutada eraldi infusioonikotte ja -filtreid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Kui ipilimumabi manustatakse kombinatsioonis nivolumabiga, tuleb enne ravi alustamist tutvuda nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttega. Nivolumabi raviga seotud lisainformatsiooniga hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta, tutvuda nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttega. Enamik immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on paranenud või taandunud sobiva raviga, sh kortikosteroidide manustamise või ravi muutmise tulemusena (vt lõik 4.2). Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on esinenud sagedamini nivolumabi manustamisel koos ipilimumabiga võrreldes nivolumabi monoterapiaga.

Kombinatsioonravi puhul on teatatud ka kardiaalsetest ja pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas kopsuembooliast. Patsiente tuleb pidevalt jälgida kardiaalsete ja pulmonaalsete kõrvaltoimete ning enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal elektrolüütide tasakaalu häiretele ja dehüdratsioonile viitavate kliiniliste nähtude, sümptomite või laboratoorsete kõrvalekallete suhtes. Ipilimumabi ja nivolumabi kombineeritud kasutamine tuleb lõpetada eluohtlike või korduvate raskete kardiaalsete ja pulmonaalsete kõrvaltoimete korral.

Patsiente tuleb pidevalt (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist) jälgida, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mis tahes hetkel ipilimumabi ravi või nivolumabiga kombinatsioonravi ajal või pärast selle katkestamist.

Immuunsüsteemiga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi seostatakse põletikuliste kõrvaltoimetega, mis on tingitud immuunsüsteemi suurenenud või ülemäärasest aktiivsusest (immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed), mille tõenäoliseks põhjuseks on ravimi toimemehhanism. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mis võivad osutada raskeks või eluohtlikuks, võivad hõlmata seedetrakti, maksa, nahka, närvi- ja endokriinsüsteemi või teisi organsüsteeme. Kuigi enamus immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid esines induksiooniperioodil, on nende tekkest teatatud ka kuid pärast ipilimumabi viimase annuse manustamist. Kui ei ole kindlaks tehtud muud etioloogiat, tuleb diarröad, roojamise sagenemist, veriroed, maksafunktsiooni näitajate suurenemist, löövet ja endokrinopaatiat lugeda põletikuliseks ja seotuks ipilimumabiga. Eluohtlike komplikatsioonide minimeerimiseks on oluline varane diagnoos ja asjakohane ravi.

Raskete immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete korral võib vajalikuks osutada suureannuseline süsteemne kortikosteroidravi koos täiendava immunosupressiivse raviga või ilma selleta. Alljärgnevalt on esitatud ipilimumabile monoterapiana ja kombinatsioonis nivolumabiga spetsiifilised ravijuhised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada ipilimumabi ja nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosupressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist või kordumist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide.

Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab kortikosteroidide immunosupressiivse annusena või muud immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada profülaktiliselt antibiootikumi.

Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine tuleb lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoteeraapia

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsioonist tingitud surmajuhtumitest (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsientidel, kes said III faasi uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana (MDX010-20, vt lõik 5.1), tekkisid rasked või letaalsed (3.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed keskmiselt 8 (5-13) nädala jooksul ravi alustamisest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud (määratletud kui paranemine kerge [1. aste] või madalama tasemeni või ravieelse raskusastmeni) enamusel juhtudest (90%) keskmiselt 4 (0,6-22) nädala jooksul alates kõrvalnähu tekkest. Patsiente tuleb jälgida seedetrakti nähtude ja sümptomite osas, mis võivad olla iseloomulikud immuunsüsteemiga seotud koliidile või seedetrakti perforatsioonile. Kliiniliste nähtudena võib esineda diarröad, roojamise sagenemist, kõhuvalu ja gastrointestinaalset verejooksu koos palavikuga või ilma. Kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud koliidi korral haavandiline või mittehaavandiline limaskestapõletik ning lümfotsütaarne ja neutrofiilne infiltratsioon. Kortikosteroidravile allumatu immuungeneesiga koliidiga patsientidel on turuletulekujärgsel perioodil teatatud tsütomegaloviirusinfektsioonist / tsütomegaloviiruse reaktivatsioonist. Kõhulahtisuse või koliidi tekkimisel peab peab patsienti uurima sooleinfektsioonide suhtes, et välistada muud võimalikud infektsioonid ja teised tekkepõhjused.

Ravisoovitused diarröa ja koliidi raviks põhinevad sümptomite raskusastmel (vastavalt NCI-CTCAE v4 raskusastmete klassifikatsioonile). Kerge kuni mõõduka (1. või 2. aste) diarröaga (roojamiskordade suurenemine kuni 6 korrani päevas) või kerge kuni mõõduka koliidi kahtlusega (nt kõhuvalu või veriöö) patsientidel võib ravi ipilimumabiga jätkata. Soovitav on rakendada sümptomaatilist ravi (nt loperamiid, vedeliku asendamine) ja patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui kerged kuni mõõdukad sümptomid korduvad või püsivad 5-7 päeva, tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta ja rakendada kortikosteroidravi (nt 1 mg/kg prednisooni suukaudselt üks kord ööpäevas või samaväärset ravi). Kui kõrvalnähud taanduvad 0-1. astmeni või saavutatakse ravieelne tase, võib ipilimumabi kasutamist jätkata (vt lõik 4.2).

Raske (3. või 4. aste) diarröa või koliidiga patsientidel tuleb ravi Ipilimumabiga lõpetada (vt lõik 4.2). ja kohe rakendada süsteemset suureannuselist intravenoosset kortikosteroidravi (kliinilistes uuringutes on kasutatud 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas). Kui diarröa ja teised sümptomid on kontrolli alla saadud, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Kliinilistes uuringutes põhjustas annuse kiire vähendamine (vähem kui 1 kuu jooksul) osadel patsientidel diarröa või koliidi kordumist. Patsiente tuleb kontrollida seedetrakti perforatsiooni või peritoniidi nähtude esinemise suhtes.

Kortikosteroidravile mittealluva diarröa ja koliidi ravi osas on kliinilistes uuringutes vähe kogemusi. Kortikosteroidravile allumatu immuungeneesiga koliidi korral peab pärast muude võimalike tekkepõhjuste välistamist (sh tsütomegaloviirusinfektsiooni /tsütomegaloviiruse reaktivatsiooni hindamine biopsiamaterjalist tehtud PCR-analüüsiga viiruse määramiseks ning muude viiruslike, bakteriaalsete ja parasitaarsete tekitajate määramine) kaaluma täiendava immunosupressiivse ravimi lisamist kortikosteroidravile. Kliinilistes uuringutes lisati üks infliksimabi annus suuruses 5 mg/kg, kui see ei olnud vastunäidustatud. Seedetrakti perforatsiooni või sepsise kahtluse korral ei tohi infliksimabi kasutada (vt infliksimabi ravimi omaduste kokkuvõte).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket kõhulahtisust või koliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja teiste koliidi sümptomite, näiteks kõhuvalu ja väljaheites lima või vere esinemise suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Neljanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kolmanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Teise raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Püsivat kõhulahtisust või koliiti tuleb ravida kortikosteroididega annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite, näiteks röntgenoloogiliste muutuste (st koldelised "mattklaas"-varjustused, ebaühtlased infiltraadid), düspnoe ja hüpoksia suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Kolmanda või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Teise raskusastme (sümptomaatilise) pneumoniidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 2 kuni 4 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus

Ipilimumabi monoteeraapia

Ipilimumabi seostatakse tõsise immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisusega. Kliinilistes uuringutes on teatatud maksapuudulikkusest tingitud surmajuhtumitest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana, tekkis mõõdukas kuni raske või letaalne (2.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus keskmiselt 3-9 nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud 0,7 kuni 2 nädala jooksul.

Enne igat ipilimumabi annust tuleb määrata maksa transaminaaside ja bilirubiini tase, kuna varased muutused laboratoorsete analüüside tulemustes võivad viidata kujunevale immuunsüsteemiga seotud hepatiidile (vt lõik 4.2). Maksafunktsiooni näitajad võivad suureneda kliiniliste sümptomite puudumisel. Kontrollida tuleb ASAT ja ALAT või üldbilirubiini taseme suurenemist, et välistada maksakahjustuse muud põhjused, sealhulgas infektsioonid, tuumori progresseerumine või samaaegselt kasutatavate ravimite toime ning jälgida patsienti kuni kõrvalnähtude taandumiseni. Patsientidele, kellel esines immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus, teostatud maksabiopsia näitas ägedat põletikku (neutrofiilid, lümfotsüüdid ja makrofaagid).

Transaminaaside või üldbilirubiini 2. astme tõusuga patsientidel tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta ja jälgida maksafunktsiooni näitajaid kuni kõrvalnähtude taandumiseni. Pärast paranemist võib ipilimumabi kasutamist jätkata järgmise plaanipärase annusega. (vt lõik 4.2).

Transaminaaside või üldbilirubiini 3. või 4. astme tõusuga patsientidel tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2) ja kohe rakendada suureannuselise intravenoosse süsteemse kortikosteroidravi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravi). Sellistel patsientidel tuleb maksafunktsiooni näitajaid jälgida kuni nende normaliseerumiseni. Kui sümptomid on taandunud ja maksafunktsiooni näitajad paranevad jätkuvalt või lähenevad algväärtusele, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu. Maksafunktsiooni näitajate suurenemise korral annuse järkjärgulise vähendamise ajal tuleb kortikosteroidi annust suurendada ja annust aeglasemalt vähendada.

Patsientidel, kellel esineb maksafunktsiooni näitajate oluline suurenemine, mis ei allu kortikosteroidravile, tuleb kaaluda muu immunosupressiivse ravimi lisamist kortikosteroidravile. Kliinilistes uuringutes kasutati patsientidel, kellel haigus ei allunud kortikosteroidravile või kellel kortikosteroidravi järkjärgulise vähendamise ajal suurenenud maksafunktsiooni näitajad ei reageerinud kortikosteroidide annuse suurendamisele mükofenolaatmofetiili (vt mükofenolaatmofetiili ravimi omaduste kokkuvõte).

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket hepatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite, näiteks transaminaaside aktiivsuse ja üldbilirubiinisisalduse tõusu suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 3. või 4. raskusastme korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 2. raskusastme korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Nimetatud laboratoorsete näitajate püsiva suurenemise korral tuleb rakendada ravi kortikosteroididega annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud naha kõrvaltoimed

Ipilimumabi või ipilimumabi ja nivolumabi kasutamisel patsientidel, kellel varasema ravi korral teiste immunostimuleerivate vähivastaste ravimitega on esinenud tõsiseid või eluohtlikke naha kõrvaltoimeid, on vajalik ettevaatus.

Ipilimumabi monoterapia

Ipilimumabi seostatakse tõsiste naha kõrvaltoimetega, mis võivad olla seotud immuunsüsteemiga. Harva on esinenud toksilist epidermaalnekrolüüsi (TEN) (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi), millest mõned juhud on lõppenud surmaga. Harva on kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt

teatatud ka eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimi reaktsioonist (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) (vt lõik 4.8).

DRESS korral esineb lööve koos eosinofiiliaga, millega kaasneb vähemalt üks järgnevatest nähtudest: palavik, lümfadenopaatia, näoturse ning siseorganite (maks, neerud, kopsud) haaratus. DRESS korral on iseloomulik pikk latentsus ravimi eksoptsiooni ja haigustunnuste tekke vahel (kaks kuni kaheksa nädalat).

Ipilimumabist tingitud lööve ja pruuritus olid peamiselt kerged või mõõdukad (1. või 2. aste) ja allusid sümptomaatilisele ravile. Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana, tekkisid mõõdukad kuni rasked või fataalsed (2.-5. astme) naha kõrvaltoimed keskmiselt 3 (0,9-16) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud enamasti (87%) keskmiselt 5 (0,6- 29) nädala jooksul pärast tekkimist.

Ipilimumabist tingitud löövet ja pruuritust tuleb ravida vastavalt raskusastmele. Kerge kuni mõõduka (1. või 2. aste) lööbega patsientidel võib samaaegselt sümptomaatilise raviga (nt antihistamiinidega) jätkata ravi ipilimumabiga. Kerge kuni mõõduka lööbe või kerge pruurituse korral, mis kestab 1-2 nädalat ja ei parane paiksete kortikosteroidide kasutamisel, tuleb rakendada suukaudset kortikosteroidravi (nt 1 mg/kg prednisooni üks kord ööpäevas või samaväärset ravi).

Raske (3. aste) lööbega patsientidel tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta. Kui esmased sümptomid paranevad kerge astmeni (1. aste) või taanduvad täielikult, võib ipilimumabi kasutamist jätkata (vt lõik 4.2).

Väga raske (4. aste) lööbe või raske (3. aste) pruuritusega patsientidel tuleb ravi ipilimumabiga lõpetada (vt lõik 4.2) ja kohe rakendada suureannuselise intravenoosse süsteemset kortikosteroidravi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas). Kui lööve või pruuritus on kontrolli alla saadud, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on esinenud rasket löövet (vt lõik 4.8). Ravi ipilimumabi ja nivolumabiga tuleb katkestada 3. astme lööbe ja lõpetada 4. astme lööbe korral. Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroidide annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Harva on esinenud SJS ja TEN, mis mõnel juhul on olnud letaalne. SJS või TEN sümptomite või nähtude ilmnemisel tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja edasiseks raviks selleks spetsialiseerunud üksusesse. Kui patsiendil on seoses raviga tekkinud SJS või TEN (vt lõik 4.2), on soovitatav ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga alaliselt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud neuroloogilised kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoteeraapia

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimetega. Kliinilistes uuringutes on registreeritud Guillain-Barré sündroomist tingitud surmajuhtumeid. On registreeritud ka *myasthenia gravis* 'e sarnaseid sümptomeid (vt lõik 4.8). Patsientidel võib tekkida lihasnõrkus, samuti võib esineda sensoorset neuropaatiat.

Rohkem kui 4 päeva kestvat teadmata põhjusega motoorset neuropaatiat, lihasnõrkust või sensoorset neuropaatiat tuleb kontrollida ja välistada mittepõletikulised põhjused nagu haiguse progresseerumine, infektsioonid, metaboolsed sündroomid ja samaaegselt kasutatavate ravimite toime. Patsientidel, kellel esineb mõõdukas (2. aste) neuropaatia (motoorne kas koos sensoorsega või ilma selleta), mis on tõenäoliselt tingitud ipilimumabi kasutamisest, tuleb plaanipärane annus vahele jätta. Kui neuroloogilised sümptomid taanduvad ravieelsele tasemele, võib patsiendil jätkata ipilimumabi kasutamist (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel tekib raske (3. või 4. aste) sensoorne neuropaatia, mille korral esineb kahtlus, et see on tingitud ipilimumabi kasutamisest, tuleb ipilimumabi manustamine lõpetada (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb ravida vastavalt asutusesisestele sensoorse neuropaatia ravijuhistele ja kohe alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas).

Motoorse neuropaatia progressiivseid märke tuleb lugeda immuunsüsteemiga seotuks ja ravida vastavalt. Raske (3. või 4. aste) motoorse neuropaatiaga patsientidel tuleb sõltumata haiguse põhjusest ipilimumabi kasutamine lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Ipilimumab kombinatsioonivõlmabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket nefriiti ja neerufunktsiooni häiret (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nefriidi või neerupuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Enamikul patsientidest ilmneb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline tõus. Haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Kreatiniinisalduse 4. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kreatiniinisalduse tõusu 2. või 3. raskusastme korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia

Ipilimumabi monoterapia

Ipilimumab võib põhjustada endokriinsüsteemi organite põletikku, mis avaldub hüpofüüsiidi, hüpopituitarismi, neerupealiste puudulikkuse ja hüpotüreoidismina (vt lõik 4.8), ning patsientidel võivad esineda mitespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda teiste põhjustega, nagu aju metastaasid või seda põhjustav haigus. Kõige tavalisemad kliinilised sümptomid on peavalu ja väsimus. Esineda võivad ka sellised sümptomid nagu nägemisvälja defektid, käitumismuutused, elektrolüütide tasakaalu häired ja hüpotensioon. Adrenaalne kriis tuleb patsiendi sümptomite põhjusena välistada. Kliiniline kogemus ipilimumabiga seotud endokrinopaatiaga on piiratud.

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiaga, tekkis mõõdukas kuni väga raske (2.-4. astme) immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia 7 kuni peaaegu 20 nädala jooksul alates ravi algusest. Kliinilistes uuringutes täheldatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia saadi üldjuhul kontrolli alla immunosupressiivse ja hormoonasendusraviga.

Kui esineb adrenaalse kriisi märke, nagu raske dehüdratsioon, hüpotensioon või šokk, on soovitatav viivitamatult intravenooselt manustada mineralokortikoidse aktiivsusega kortikosteroidide ja patsienti kontrollida sepsise või infektsioonide esinemise suhtes. Kui esinevad neerupealiste puudulikkuse märgid, kuid patsiendil ei ole tekkinud adrenaalset kriisi, tuleb kaaluda edasiste uuringute, sealhulgas laborianalüüside ja kuvamise, teostamist. Enne kortikosteroidravi alustamist võib endokriinse funktsiooni hindamiseks läbi vaadata laborianalüüside tulemused. Kui hüpofüüsi kuvamise või endokriinse funktsiooni laborianalüüside tulemustes esineb kõrvalekaldeid, on põletikulise näärme raviks soovitatav kasutada suureannuselise kortikosteroidravi lühikest kuuri (nt iga 6 tunni järel 4 mg deksametasooni või samaväärset ravi) ja ipilimumabi plaanipärane annus tuleb vahele jätta (vt lõik 4.2). Praegu ei ole teada, kas kortikosteroidravi rakendamisel osutub näärme talitlushäire

pöörduvaks. Alustada tuleks ka kohase hormoonasendusraviga. Vajalikuks võib osutada pikaajaline hormoonasendusravi.

Kui sümptomid või kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes on taandunud ja patsiendi üldseisundi paranemine on ilmne, võib ravi ipilimumabiga jätkata ja vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud raskeid endokrinopaatiaid, sealhulgas hüpötüreosi, hüpertüreosi, neerupealiste puudulikkust (sh sekundaarset adrenokortikaalset puudulikkust), hüpofüsiiti (sh hüpopituuitarismi), melliitdiabeeti ja diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning hüperglükeemiat ja muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebatavaline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Sümptomaatilise hüpötüreosi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Sümptomaatilise hüpötüreosi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning alustada vajadusel ravi kilpnäärme talitlust pärssiva preparaadiga. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleb mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist. Eluohtliku hüpertüreosi või hüpötüreosi tekkimisel tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada.

Sümptomaatilise 2. raskusastme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Raske (3. raskusastme) või eluohtliku (4. raskusastme) neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise 2. või 3. raskusastme hüpofüsiidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpofüüsi põletiku kahtluse korral tuleb mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Eluohtliku (4. raskusastme) hüpofüsiidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada. Hüpofüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist. Eluohtliku diabeedi korral peab ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetama.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi monoterapia või kombinatsioonravi nivolumabiga

Ipilimumabi ning ipilimumabi ja nivolumabi kliinilistes uuringutes on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Tõsise või eluohtliku reaktsiooni korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi infusioon katkestada ning määrata asjakohane ravi. Infusiooniga seotud kerge või

mõõduka reaktsiooni korral võib hoolikalt jälgimisel jätkata ipilimumabi ja nivolumabi manustamist ning infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks võib kasutada premedikatsiooni vastavalt kohalikele ravijuhenditele.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoterapia

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana, registreeriti järgmisi kõrvaltoimeid, mille korral esines kahtlus, et need olid seotud immuunsüsteemiga: uveiid, eosinofiilia, lipaasi taseme tõus ja glomerulonefriit. Lisaks on patsientidel, kellele manustati MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi ja gp100 peptiidvaktsiini, teatatud iriidi, hemolüütilise aneemia, amülaaside taseme tõusust, mitme organi puudulikkuse ja pneumoniidi esinemisest. Turustamisjärgselt on teatatud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi juhtumitest (vt lõik 4.8).

Kui need reaktsioonid on tõsised (3. või 4. aste), võib vajalikuks osutuda kohene süsteemne suureannuseline kortikosteroidravi ja ipilimumabi kasutamise lõpetamine (vt lõik 4.2). Ipilimumabi kasutamisest tingitud uveiidi, iriidi või episkleriidi esinemise korral tuleb kaaluda paikse kortikosteroidravi kasutamist silmatilkade kujul vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

Hematofaagiline histiotsütoos

Ipilimumabi raviga seoses on teatatud hematofaagilise histiotsütoosi esinemisest. Kõrvaltoime allus tavaliselt hästi kortikosteroidravile. Enamikel teatatud juhtudest oli eelnevalt või samaaegselt manustatud PD-1 või PD-L1 inhibiitorit. Ipilimumabi kasutamisel koos PD-1 või PD-L1 inhibiitoriga või pärast seda tuleb olla ettevaatlik.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Erinevate annuste ja mitmete kasvajatüüpide ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes esines vähem kui 1% patsientidest järgmisi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid: pankreatiit, uveiid, demüelinisatsioon, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas näonärvi ja eemaldajanärvi parees), Guillain-Barré sündroom, müasteeniline sündroom, entsefaliit, gastriit, sarkoidoos, duodeniit, müosiit, müokardiit ja rabdomüolüüs. Turuletulekujärgselt on teatatud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi juhtudest (vt lõik 4.8).

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada teised põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada ipilimumabi ja nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine tuleb alaiselt lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kasutamisel on teatatud harvadest müotoksilisuse juhtudest (müosiit, müokardiit ja rabdomüolüüs), millest mõned on olnud letaalsed. Müotoksilisuse nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning viivitamatult suunata olukorra hindamiseks ja raviks spetsialistile. Sõltuvalt müotoksilisuse raskusastmest tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2) ning rakendada sobivat ravi.

Haiguspetsiifilised ettevaatusabinõud

Melanoom

Silma melanoomi, KNS primaarse melanoomi ja aktiivsete aju metastaasidega patsiente ei haaratud uuringusse MDX010-20 (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga patsiente kliinilisse uuringusse CA184-169 ei kaasatud. Uuringusse kaasati aga ajumetastaasidega patsiendid juhul, kui neil ei esinenud metastaatiliste ajukahjustustega seotud neuroloogilisi sümptomeid ja kui nad ei vajanud või ei saanud 10 päeva jooksul enne ravi ipilimumabiga süsteemset kortikosteroidravi (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga, aktiivsete ajumetastaasidega ning eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiente ei kaasatud laste uuringusse CA184070 (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga, aktiivsete ajumetastaasidega ning eelnevalt CTLA-4, PD-1, PD-L1 või CD137 sihtmärkravimitega ravitud patsiente ei kaasatud laste uuringusse CA184178 (vt lõik 5.1).

Ipilimumabi ja nivolumabi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ravieelne sooritusvõime indeks oli ≥ 2 , kellel olid aktiivsed ajumetastaasid või autoimmuunhaigus ja kes olid enne uuringuga liitumist saanud süsteemset ravi immunosuppressantidega. Melanoomi kliinilistest uuringutest jäeti välja silma/ või soonkesta melanoomiga patsiendid. Andmete puudumise tõttu tuleb sellel populatsioonil nivolumabi kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

Nivolumabi monoterapiaga võrreldes on ipilimumabi ja nivolumabi kombineeritud kasutamisel PFS-i (*progressioon-free survival*, progressioonivaba elulemus) pikenemine tõestatud ainult patsientidel, kellel on madal tuumori PD-L1 ekspresioon. OS-i (*overall survival*, üldine elulemus) paranemine oli ipilimumabi ja nivolumabi ning nivolumabi monoterapiaga kasutamisel kõrge tuumori PD-L1 ekspresiooniga (PD-L1 $\geq 1\%$) patsientidel sarnane. Enne kombinatsioonravi alustamist soovitatakse arstidel iga individuaalset patsienti ja kasvaja tunnuseid hoolikalt hinnata, võttes arvesse kombinatsioonraviga seoses täheldatud kasu ja toksilisust võrreldes nivolumabi monoterapiaga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Ipilimumabi kasutamine melanoomi patsientidel kiirelt progresseeruva haiguse korral.

Ravi alustamisel kiirelt progresseeruva haigusega patsiendil peab arst arvesse võtma ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni toime ilmnemise viivitust (vt lõik 5.1).

Autoimmuunhaigusega patsiendid

Varasema autoimmuunhaigusega patsiente (välja arvatud vitiliigo ja adekvaatselt kontrollitud endokriinsed vaegused, nagu hüpötüreoidism), kaasa arvatud need kes vajavad olemasoleva aktiivse autoimmuunhaiguse raviks või transplantaadi säilitamise tõttu süsteemset immunosupressiivset ravi, kliinilistes uuringutes ei hinnatud. Ipilimumab on T-rakkude toime võimendaja, mis võimaldab immuunvastuse teket (vt lõik 5.1) ja võib häirida immunosupressiivset ravi, põhjustades põhihaiguse ägenemist või äratõukereaktsiooni riski suurenemist. Ipilimumabi kasutamist tuleb vältida raske autoimmuunhaigusega patsientidel, kelle immuunsüsteemi täiendav aktiveerimine võib osutada otseselt eluohtlikuks. Ipilimumabi tuleb kasutada ettevaatusega varasemalt autoimmuunhaigust põdenud patsientidel, pärast individuaalset hoolikat võimaliku kasu ja riski suhte hindamist.

Kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevad patsiendid

Selle ravimi iga ml sisaldab 0,1 mmol (ehk 2,30 mg) naatriumi. Sellega tuleb kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide ravimisel arvestada.

Samaaegne manustamine koos vemurafenibiga

Ipilimumabi (3 mg/kg) ja vemurafenibi (960 mg kaks korda päevas või 720 mg kaks korda päevas) samaaegsel manustamisel täheldati I faasi uuringus transaminaaside (ALT/AST $> 5 \times$ ULN) ja bilirubiini (üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN) asümptomaatilist suurenemist. Selliste esialgsete andmete alusel ei ole ipilimumabi ja vemurafenibi samaaegne manustamine soovitatav.

Järjestikune manustamine vemurafeniibiga

Teise faasi uuringus, milles BRAF mutatsiooniga metastaatilise melanoomiga patsientidele manustati 10 mg/kg ipilimumabi järjestikku vemurafeniibiiga, täheldati naha 3+ astme kõrvaltoimeid sagedamini kui ainult ipilimumabiga. Ettevaatus on vajalik kui ipilimumabi manustatakse pärast vemurafeniibi.

Lapsed

Ipilimumabi kasutamise ohutuse kohta noorukitel alates 12 aasta vanusest on olemas piiratud, aga lühiajalised andmed.

Alla 12-aastaste laste kohta on andmed väga piiratud. Seetõttu ei tohi alla 12-aastastel lastel ipilimumabi kasutada.

Enne ipilimumabi monoterapiat ravi alustamist noorukitel alates 12 aasta vanusest soovitatakse arstidel hoolikalt hinnata iga üksikut patsienti arvestades piiratud teadaolevaid andmeid ning lastel täheldatud ipilimumabi monoterapiat kasu ja toksilisust (vt lõik 4.8 ja 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ipilimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mida ei metaboliseeri tsütokroom P450 ensüümid (CYP) ega teised ravimeid metaboliseerivad ensüümid.

Ravimite koostoime uuringus täiskasvanutel CYP isoensüümide (eeskätt CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ja CYP3A4) koostoime hindamiseks manustati ipilimumabi eraldi ning koos kemoterapiaga (dakarbaasiin või paklitaksel/karboplatiin) varasemat ravi mittesaanud kaugelearenenud melanoomiga patsientidele. Ipilimumabi ja paklitaksel/karboplatiin, dakarbaasiini või selle metaboliidi 5-aminoimidasool-4-karboksamiidi (AIC) vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimitevahelisi koostoimeid.

Muud koostoimed

Kortikosteroidid

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamist tuleb enne ravi alustamist ipilimumabiga vältida, kuna need võivad häirida ipilimumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib aga kasutada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks pärast ravi alustamist ipilimumabiga. Süsteemsete kortikosteroidide kasutamine pärast ravi alustamist ipilimumabiga ei paista ipilimumabi efektiivsust vähendavat.

Antikoagulandid

Teadaolevalt suurendab antikoagulantide kasutamine seedetrakti verejooksude riski. Kuna seedetrakti verejooks on ipilimumabi üks kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8), siis tuleb patsiente, kes vajavad samaaegset ravi antikoagulandiga, tähelepanelikult jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ipilimumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktiivsuse uuringud loomadel on näidanud toksilisust reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimese IgG1 läbib platsentabarjääri. Ravi võimalik risk arenevale lootele on teadmata. YERVOYd ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal või fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, kui just kliiniline kasu ei ületa võimalikku riski.

Imetamine

Tiinuse ajal ravitud makaakidel on leitud rinnapiimas väga väheses koguses ipilimumabi. Ei ole teada, kas ipilimumab eritub inimese rinnapiima. IgG1 eritub inimese rinnapiima üldjuhul vähesel määral ja IgG1 suukaadne biosaadavus on väike. Ravimi oluline süsteemne ülekandumine imikule ei ole tõenäoline ja toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata. Võimaliku kõrvaltoime ohu tõttu imikule tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada ravi YERVOYga, võttes arvesse nii rinnaga toitmise kasu lapsele kui ka ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Ipilimumabi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud. Seega on ipilimumabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

YERVOY omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Võimalike kõrvaltoimete, nagu väsimuse, esinemise tõttu (vt lõik 4.8), tuleb patsientidele öelda, et nad oleksid autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlikud, kuni nad on veendunud, et ipilimumab ei avalda neile kahjulikku toimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoterapia (vt lõik 4.2)

a. Ohutusomaduste kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, kus hinnati ipilimumabi kasutamist erinevates annustes ja kasvajatüüpidel, manustati ipilimumabi ligikaudu 10 000 patsiendile. Kui ei ole märgitud teisiti, kajastavad alljärgnevad andmed ipilimumabi manustamist melanoomi kliinilistes uuringutes annuses 3 mg/kg. III faasi uuringus MDX010-20 (vt lõik 5.1) manustati patsientidele keskmiselt 4 annust (vahemikus 1-4).

Ipilimumabi manustamisega kaasnevad kõige sagedamini kõrvaltoimed, mis on tingitud immuunsüsteemi suurenenud või ülemäärasest aktiivsusest. Enamus nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast asjakohase ravi alustamist või ipilimumabi lõpetamist (immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ravi vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana, olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$ patsientidest) diarröa, lööve, pruuritus, väsimus, iiveldus, oksendamise, söögiisu vähenemine ja kõhuvalu. Enamus kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. aste). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi ipilimumabiga 10% patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimed, mida registreeriti kaugelearenenud melanoomiga patsientidel, keda kliinilistes uuringutes (n= 767) raviti ipilimumabiga annuses 3 mg/kg.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turustamisjärgsete andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused olid HLA-A2*0201 positiivsetel patsientidel, kellele manustati ipilimumabi MDX010-20 uuringus, sarnased kogu kliinilises uuringus täheldatud sagedustega.

Ipilimumabi 3 mg/kg ohutusprofiil varasemat kemoterapiat mittesaanud patsientide 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute koondandmetes (N= 75, ravitud), varasemat ravi mittesaanud patsientide kahes retrospektiivses uuringus (N= 273 ja N= 157) ja uuringus CA184-169 (N= 362) oli sarnane sellele, mida täheldati varasemalt ravitud kaugelearenenud melanoomi korral.

Tabel 3: kõrvaltoimed kaugelearenenud melanoomiga patsientidel, keda raviti ipilimumabiga annuses 3 mg/kg (n= 767)^a	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	sepsis ^b , septiline šokk ^b , kuseteede infektsioon, hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	kasvaja valu
Aeg-ajalt	paraneoplastiline sündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	hemolüütiline aneemia ^b , trombotsütopeenia, eosinofiilia, neutropeenia
Teadmata	hematofaagiline histiotsütoos ^c
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus
Väga harv	anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpopituitarism (sealhulgas hüpofüsiit) ^c , hüpotüreoidism ^c
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus ^c , sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus ^d , hüpertüreoidism ^c , hüpogonadism
Harv	autoimmuunne türeoidiit ^d , türeoidiit ^d
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	dehüdratsioon, hüpokaleemia
Aeg-ajalt	hüponatreemia, alkaloos, hüpofosfateemia, tuumori lüüsi sündroom, hüpokaltseemia ^d
Psühhiaatrilised häired	
Sage	segasusseisund
Aeg-ajalt	vaimse seisundi muutus, depressioon, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	
Sage	perifeerne sensoorne neuropaatia, pearinglus, peavalu, letargia
Aeg-ajalt	Guillain-Barré sündroom ^{b,c} , meningiit (aseptiline), autoimmuunne tsentraalne neuropaatia (entsefaliit) ^d , sünkoop, kraniaalne neuropaatia, ajuturse, perifeerne neuropaatia, ataksia, treemor, müokloonus, düsartria
Harv	<i>myasthenia gravis</i> ^d
Silma kahjustused	
Sage	nägemise hägustumine, silmavalu
Aeg-ajalt	uveiit ^c , klaaskeha hemorraagia, iriit ^c , silmaturse ^d , blefariit ^d , nägemisteravuse vähenemine, võõrkeha tunne silmades, konjunktiviit
Harv	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom ^e
Südame häired	
Aeg-ajalt	arütmia, kodade virvendusarütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon, õhetus, kuumahood
Aeg-ajalt	vaskuliit, angiopaatia ^b , perifeerne isheemia, ortostaatiline hüpotensioon
Harv	temporaalarteriit ^d
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe, köha
Aeg-ajalt	hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom ^b , kopsu infiltratsioon, kopsuturse, pneumoniit, allergiline riniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	diarröa ^c , oksendamine, iiveldus
Sage	seedetrakti hemorraagia, koliit ^{b,c} , konstipatsioon, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhuvalu, limaskestapõletik ^d
Aeg-ajalt	seedetrakti perforatsioon ^{b,c} , jämesoole perforatsioon ^{b,c} , soole perforatsioon ^{b,c} ,

	peritoniit ^b , gastroenteriit, divertikuliit, pankreatiit, enterokoliit, maohaavand, jämesoole haavand, ösofagiit, iileus ^d
Harv	proktiit ^d
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	maksafunktsiooni kõrvalekalded
Aeg-ajalt	maksapuudulikkus ^{b,c} , hepatiit, hepatomegalia, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^c , pruuritus ^c
Sage	dermatiit, erüteem, vitiliigo, urtikaaria, ekseem ^d , alopeetsia, öine higistamine, nahakuivus
Aeg-ajalt	toksiiline epidermaalnekrolüüs ^{a,b} , leukotsütoklastiline vaskuliit, naha eksfoliatsioon, juuste värvuse muutus ^d
Harv	multiformne erüteem ^d , psoriaas ^d , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega reaktsioon ravimile (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>) ^d
Teadmata	pemfigoid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	artralgia, müalgia, lihasskeleti valu, lihaskrambid
Aeg-ajalt	reumaatiline polümüalgia, müosiit ^d , artriit, lihasnõrkus ^d
Harv	polümüosiit ^d
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	neerupuudulikkus ^b , glomerulonefriit ^c , autoimmuunne nefriit ^d , neerutuubulite atsidoos, hematuuria ^d
Harv	proteinuuria ^d
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	amenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, süstekoha reaktsioonid, pürektsia
Sage	külmavärinad, asteenia, turse, valu, gripilaadsed sümptomid ^d
Aeg-ajalt	mitme organi puudulikkus ^{b,c} , süsteemse põletikureaktsiooni sündroom ^d , infusiooniga seotud reaktsioon
Uuringud	
Sage	alaniini aminotransferaasi taseme suurenemine ^c , aspartaadi aminotransferaasi taseme suurenemine ^c , vere aluselise fosfataasi taseme suurenemine ^d , vere bilirubiini taseme suurenemine, kehakaalu alanemine
Aeg-ajalt	gamma-glutamüültransferaasi taseme suurenemine ^d , vere kreatiniinitaseme tõus, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, vere kortisoolitaseme alanemine, vere kortikotropiini taseme alanemine, lipaasitaseme tõus ^c , vere amülaasitaseme tõus ^c , positiivsed tuumavastased antikehad ^d vere testosteroonitaseme alanemine
Harv	kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme alanemine veres ^d , türoksiini taseme vähenemine ^d , prolaktiini ebanormaalne tase veres ^d

^a Sagedused tulenevad 3 mg/kg ipilimumabi annusega melanoomiravi üheksa uuringu koondandmetest.

^b Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

^c Lisainfo nende potentsiaalselt põletikuliste kõrvaltoimete kohta on esitatud osas „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“ ja lõigus 4.4. Nendes lõikudes esitatud andmed kajastavad peamiselt III faasi uuringu MDX010-20 tulemusi.

^d Andmed üheksast lõpetatud kliinilisest uuringust melanoomiga patsientidel lisati vastavalt esinemissagedusele.

^e Turustamisjärgne juhtum (vt ka lõik 4.4).

Patsientidel, kellele manustati melanoomi kliinilistes uuringutes ipilimumabi teisi annuseid (kas < või > 3 mg/kg), registreeriti veel teisi kõrvaltoimeid, mida Tabelis 3 loetletud ei ole. Need täiendavad kõrvaltoimed esinesid sagedusega alla 1% kui pole märgitud teisiti: meningism, müokardiit, perikardi efusioon, kardiomiopaatia, autoimmuunne hepatiit, nodoosne erüteem, autoimmuunne pankreatiit, hüperpituitarism, hüpoparatreoidism, infektsioosne peritoniit, episkleriit, skleriit, Raynaud' sündroom, palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom, tsütokiini vabanemise

sündroom, sarkoidoos, vere gonadotropiinitaseme alanemine, leukopeenia, polütsüteemia, lümfotsütoos, okulaarne müosiit ja neurosensoorne hüpakuusia.

Kliinilises uuringus CA184-169 (N= 362) oli ipilimumabi 3 mg/kg üldine ohutus vastavuses varasemalt teadaoleva ipilimumabi ohutusega kauglearenenud melanoomiga patsientidel.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga (vt lõik 4.2)

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kui ipilimumabi manustatakse kombinatsioonis nivolumabiga, tuleb enne ravi alustamist tutvuda nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttega. Nivolumabi raviga seotud lisainformatsiooniga hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta, tutvuda nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttega.

3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi kasutamisel melanoomi korral (n = 448) saadud ühendatud andmekogu kohaselt, kus minimaalne järelkontrolli kestus jäi vahemikku 6...28 kuud, olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) lööve (52%), väsimus (46%), kõhulahtisus (43%), sügelus (36%), iiveldus (26%), palavik (19%), söögiisu vähenemine (16%), hüpotüreooos (16%), koliit (15%), oksendamine (14%), liigesvalu (13%), kõhuvalu (13%), peavalu (11%) ja düspnoe (10%). Enamus kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. raskusaste).

Uuringus CA209067 tekkisid 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest 49%-l (154/313) esmase kombinatsioonravi faasi käigus esmakordselt 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimed. Selle rühma 147 patsiendi seas, kes jätkasid ravi monoterapia faasis, tekkis 47-l (32%) monoterapia faasi jooksul vähemalt üks 3. või 4. raskusastme kõrvaltoime.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelis 4 on esitatud ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud patsientide (n = 448) ühendatud andmekogus registreeritud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4: Kõrvaltoimed kaugelearenenud melanoomiga patsientidel, keda raviti ipilimumabi annusega 3 mg/kg kombinatsioonis nivolumabiga 1 mg/kg*

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	bronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus
Aeg-ajalt	sarkoidoos
Teadmata	soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreos
Sage	neerupealiste puudulikkus, hüpofüüsi vaegtalitus, hüpofüsiit, hüpertüreos, türeoidiit
Aeg-ajalt	diabeetiline ketoatsidoos ^c , melliitdiabeet ^c
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	vedelikupuudus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit ^c
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	perifeerne neuropaatia, peeringlus
Aeg-ajalt	Guillain-Barré sündroom, polüneuropaatia, neuriit, pindluunärvi halvatus, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas <i>n. facialis</i> ja <i>n. abducens</i> parees), entsefaliit ^c
Silma kahjustused	
Sage	uveiit, hägune nägemine
Teadmata	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom ^h
Südame häired	
Sage	tahhükardia
Aeg-ajalt	rütmihäired (sealhulgas ventrikulaarsed rütmihäired) ^{a,d} , kodade virvendusarütmia, müokardiit ^{a,f}
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe
Sage	pneumoniit ^{a,c} , kopsuemboolia ^a , köha
Aeg-ajalt	pleuraefusioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	koliit ^a , kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage	stomatiit, pankreatiit, kõhukinnisus, suukuivus
Aeg-ajalt	sooleperforatsioon ^a , gastriit, duodeniit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^e , sügelus
Sage	vitiliigo, nahakuivus, erüteem, alopeetsia, urtikaaria
Aeg-ajalt	psoriaas
Harv	toksiline epidermaalne nekrolüüs ^{a,f} , Stevensi-Johnsoni sündroom ^f
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	liigesvalu
Sage	muskuloskeetaalne valu ^g

Aeg-ajalt	spondüloartropaatia, Sjögreni sündroom, artriit, müopaatia, müosiit (sh polümüosiit) ^{a,f} , rabdomüolüüs ^{a,f}
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerupuudulikkus (sh äge neerukahjustus) ^{a,c}
Aeg-ajalt	tubulointerstitiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, palavik
Sage	tursed (sealhulgas perifeersed tursed), valu
Aeg-ajalt	rindkerevalu
Uuringud^b	
Väga sage	ASAT aktiivsuse tõus, ALAT aktiivsuse tõus, üldbilirubiini tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, lipaasi aktiivsuse tõus, amülaasi aktiivsuse tõus, kreatiniini tõus, hüperglükeemia ^c , hüpopglükeemia, lümfopeenia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Sage	hüperkaltseemia, hüpermagneseemia, hüpernatreemia, kehakaalu langus

- * melanoomi korral ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga esimesed 4 annust, millele järgnes nivolumabi monoterapia.
- ^a Lõppenud või käimasolevates kliinilistes uuringutes on teatatud surmaga lõppenud juhtudest
- ^b Laboratoorsete terminite esinemissagedused viitavad patsientide osakaalule, kellel ilmnis laboratoorsete näitajate halvenemine võrreldes lähteväärtusega. Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus; laboratoorsete näitajate kõrvalekaldeid“ allpool.
- ^c Lõppenud või käimasolevates kliinilistes uuringutes on teatatud eluohtlikest juhtudest.
- ^d Olenemata põhjuslikust seosest oli südame häirete organsüsteemi klassis kõrvaltoimete esinemissagedus suurem nivolumabi rühmas võrrelduna post-CTLA4/BRAF inhibiitori metastaatilise melanoomi populatsiooniga. Juhtude arv 100 patsient-aasta kohta oli 9,3 vs. 0: südame tõsiseid kõrvaltoimeid teatati 4,9% patsientidest nivolumabi rühmas võrrelduna 0 uuringuarsti valitud rühmas. Südamega seotud kõrvaltoimete sagedus oli madalam nivolumabi rühmas võrrelduna dakarbasiini rühmaga varasemat ravi mittesaanud metastaatilise melanoomi populatsiooniga. Uuringuarstide hinnangul ei olnud need seotud nivolumabiga, välja arvatud arütmia juhud (kodade fibrillatsioon, tahhükardia ja ventrikulaarne arütmia).
- ^e Lööve on üldmõiste, mille hulka kuuluvad makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, sügelev lööve, follikulaarne lööve, makuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, pustuloosne lööve, papuloskvamoosne lööve, vesikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, eksfoliatiivne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, allergiline dermatiit, atoopiline dermatiit, bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, psoriasiformne dermatiit, ravimlööve ja pemfigoid.
- ^f Teatatud ka uuringutes väljaspool ühendandmekogu. Sagedus põhineb kogu uuringu programmi hõlmaval ekspositsioonil.
- ^g Muskuloskeetaalne valu on ühine nimetaja seisunditele, mille hulka kuuluvad seljavalu, luuvalu, muskuloskeetaalne valu rindkeres, muskuloskeetaalne ebamugavustunne, müalgia, kaelavalu, jäsemevalu ja lülisamba valu.
- ^h Teatatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui ei ole märgitud teisiti, on ipilimumabi monoterapiaga seoses esitatud andmed saadud patsientidelt, kes said kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomi III faasi uuringus (MDX010-20, vt lõik 5.1) kas 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana (n= 131) või 3 mg/kg ipilimumabi ja gp100 kombineeritud ravi (n= 380).

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Sobiva raviga immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed enamasti taandusid. Tabelis 5 esitatakse immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tõttu ipilimumabi ja nivolumabi ravi alaliselt lõpetanud patsientide protsent. Lisaks esitatakse tabelis 5 juhuga patsientide kohta protsent, kui paljud neist vajasisid ravi suure annuse kortikosteroididega (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti ööpäevas). Nende kõrvaltoimete juhised on kirjeldatud lõigus 4.4.

Tabel 5: Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetati alaliselt või oli vajadus manustada suures annuses kortikosteroidide vastavalt annustamisskeemile

	Ipilimumab 3 mg/kg kombinatsioonis
--	------------------------------------

	niivolumabiga 1 mg/kg %
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetati alaliselt	
Pneumoniit	2,0
Koliit	16
Hepatiit	9
Nefriit ja neerufunktsiooni häire	1,1
Endokrinopaatiaid	2,7
Nahk	0,9
Ülitundlikkus/Infusioniga seotud reaktsioonid	0
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu oli vajadus manustada suures annuses kortikosteroide^{a,b}	
Pneumoniit	63
Koliit	46
Hepatiit	46
Nefriit ja neerufunktsiooni häire	17
Endokrinopaatiaid	27
Nahk	7
Ülitundlikkus/infusioniga seotud reaktsioonid	6

^a vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalent ööpäevas

^b sagedus põhineb patsientide arvu, kellel esines immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime

Immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Seedetrakti perforatsioonist tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga.

3 mg/kg ipilimumabi monoterapias rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega diarröad 27% ja koliiti 8% patsientidest. Nii raske (3. või 4. astme) diarröa kui ka raske (3. või 4. astme) koliidi esinemissagedus oli 5%. Rasked või fataalsed (3.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed tekkisid keskmiselt 8 (5-13) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud (määratletud kui paranemine kerge [1. aste] või madalama tasemeni või ravieelse raskusastmeni) enamusel juhtudest (90%) aja mediaanväärtusega 4 (0,6-22) nädalat alates kõrvalnähu tekkest kuni selle lahenemiseni. Kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud koliidi korral haavandiline või mittehaavandiline limaskestapõletik ning lümfotsütaarne ja neutrofiilne infiltratsioon.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli kõhulahtisuse või koliidi esinemissagedus 46,7% (209/448). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 13,6%-l (61/448), 15,8%-l (71/448) ja 0,4%-l (2/448) patsientidest. Ühestki 5. raskusastme juhust ei teatatud. Tekkeaja mediaan oli 1,2 kuud (vahemik: 0,0...22,6). Seisund lahenes 186 patsiendil (89,4%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 3,0 nädalat (vahemik: 0,1...159,4⁺).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli pneumoniidi, sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus 7,8% (35/448). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 4,7%-l (21/448), 1,1%-l (5/448) ja 0,2%-l (1/448) patsientidest. Üks 3. raskusastme pneumoniidi haigusjuht halvenes 11 päeva jooksul ja lõppes surmaga. Tekkeaja mediaan oli 2,6 kuud (vahemik: 0,7...12,6). Seisund lahenes 33 patsiendil (94,3%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 6,1 nädalat (vahemik: 0,3...35,1).

Immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus

Ipilimumabi seostatakse tõsise immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisusega. Maksapuudulikkusest tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kes said 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana.

ASAT ja ALAT taseme mis tahes raskusastmes tõusu registreeriti vastavalt 1 ja 2% patsientidest. ASAT või ALAT taseme rasket (3. või 4. astme) tõusu ei registreeritud. Mõõdukas kuni raske või letaalne (2.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus tekkis keskmiselt 3-9 nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud 0,7 kuni 2 nädala jooksul. Patsientidele, kellel esines immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus, kliinilistes uuringutes teostatud maksabiopsia näitas ägedat põletikku (neutrofiilid, lümfotsüüdid ja makrofaagid).

Patsientidel, kes said soovitatust suuremaid ipilimumabi annuseid koos dakarbasiiniga, esines immuunsusega seotud maksakahjustust sagedamini kui patsientidel, kes said ipilimumabi 3 mg/kg monoterapiana.

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete esinemissagedus 29,5% (132/448). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 6,7%-l (30/448), 15,4%-l (69/448) ja 1,8%-l (8/448) patsientidest. Ühestki 5. raskusastme juhust ei teatatud. Tekkeaja mediaan oli 1,5 kuud (vahemik: 0,0...30,1). Seisund lahenes 124 patsiendil (93,9%), lahennemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,1 nädalat (vahemik: 0,1...106,9).

Immuunsüsteemiga seotud naha kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste naha kõrvaltoimetega, mis võivad olla seotud immuunsüsteemiga. Toksilisest epidermaalnekrolüüsist (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist) tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes ning turustamisjärgselt on harva teatatud ipilimumabiga seotud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega reaktsioonist ravimile (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest pemfigoidi juhtudest.

3 mg/kg ipilimumabi monoterapias rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega löövet ja pruuritust kumbagi 26% patsientidest. Ipilimumabist tingitud lööve ja pruuritus olid peamiselt kerged (1. aste) või mõõdukad (2. aste) ja allusid sümptomaatilisele ravile. Mõõdukad kuni rasked või fataalsed (2.-5. astme) naha kõrvaltoimed tekkisid keskmiselt 3 (0,9-16) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud enamasti (87%) keskmiselt 5 (0,6- 29) nädala jooksul pärast tekkimist.

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli lööbe esinemissagedus 65,0% (291/448). 2. ja 3. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 20,3%-l (91/448) ja 7,6%-l (34/448) patsientidest. Ühestki 4. või 5. raskusastme juhust ei teatatud. Tekkeaja mediaan oli 0,5 kuud (vahemik: 0,0...19,4). Seisund lahenes 191 patsiendil (65,9%), lahennemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 11,4 nädalat (vahemik: 0,1...150,1⁺). Harva on esinenud SJS ja TEN, mis mõnel juhul on olnud letaalne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Immuunsüsteemiga seotud neuroloogilised kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimetega. Guillain-Barré sündroomist tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga. Ka myasthenia gravis'e sarnaseid sümptomeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati kliinilistes uuringutes ipilimumabi kõrgemaid annuseid.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli nefriidi või neerufunktsiooni häirete esinemissagedus 5,1% (23/448). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest

teatati vastavalt 1,6%-l (7/448), 0,9%-l (4/448) ja 0,7%-l (3/448) patsientidest. Ühestki 5. raskusastme juhust ei teatatud. Tekkeaja mediaan oli 2,6 kuud (vahemik: 0,5...21,8). Seisund lahenes 21 patsiendil (91,3%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 2,1 nädalat (vahemik: 0,1...125,1⁺).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia

3 mg/kg ipilimumabi monoterapia rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega hüpopituitarismi 4% patsientidest. Mis tahes raskusastmega neerupealiste puudulikkust, hüpertüreoidismi ja hüpotüreoidismi registreeriti igäühte 2% patsientidest. Rasket (3. või 4. astme) hüpopituitarismi registreeriti 3% patsientidest. Rasket ega väga rasket (3. või 4. astme) neerupealiste puudulikkust, hüpertüreoidismi ega hüpotüreoidismi ei registreeritud. Mõõdukas kuni väga raske (2.-4. astme) immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tekkis 7 kuni peaaegu 20 nädala jooksul alates ravi algusest. Kliinilistes uuringutes täheldatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia saadi üldjuhul kontrolli alla hormoonasendusraviga.

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientidel oli kilpnäärmehäirete esinemissagedus 25,2% (113/448). 2. ja 3. raskusastme kilpnäärmehäiretest teatati vastavalt 14,5%-l (65/448) ja 1,3%-l (6/448) patsientidest. 2. ja 3. raskusastme hüpopituitarism (sealhulgas lümfotsütaarne hüpopituitarism) tekkis vastavalt 5,8%-l (26/448) ja 2,0%-l (9/448) patsientidest. 2. ja 3. raskusastme hüpopituitarism tekkis vastavalt 0,4%-l (2/448) ja 0,7%-l (3/448) patsientidest. 2., 3. ja 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus (sealhulgas sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus) tekkis vastavalt 1,6%-l (7/448), 1,3%-l (6/448) ja 0,2%-l (1/448) patsientidest. 1., 2., 3. ja 4. raskusastme diabeedist ning 4. raskusastme diabeetilises ketoatsidoosist teatati kõigest 0,2%-l (1/448) patsientidest. 5. raskusastme endokrinopaatiast ei teatatud. Nende endokrinopaatiaste tekkeaja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 0,0...28,1). Seisund lahenes 64 patsiendil (45,4%). Lahenemiseni kulunud ajavahemik oli 0,4...155,4⁺ nädalat.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg kombinatsioonravi saanud patsientidel oli ülitundlikkuse/infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 3,8% (17/448); kõik olid 1. või 2. raskusastme juhud. 2. raskusastme juhtudest teatati 2,2%-l (10/448) patsientidest. Ühestki 3. kuni 5. raskusastme juhust ei teatatud.

Immunogeensus

Ipilimumabi vastu tekkisid antikehad vähem kui 3% kaugelarenenud melanoomiga patsientidest, kellele II ja III faasi kliinilistes uuringutes manustati ipilimumabi. Ühelgi patsiendil ei tekkinud infusiooniga seotud ega infusiooniaegseid ülitundlikkus- ega anafülaktilisi reaktsioone. Ipilimumabivastaseid neutraliseerivaid antikehasid ei tuvastatud. Kokkuvõttes ei täheldatud selget seost antikehade tekke ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Patsientidest, kes said ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ja kellel oli võimalik hinnata ipilimumabi vastaste antikehade olemasolu, oli 8,4%-l positiivne ravist tingitud ipilimumabi vastaste antikehade leid ja 0,3%-l tuvastati neutraliseerivad antikehad.

Ipilimumabi vastaste antikehade olemasolu korral pärast monoterapiat või kombinatsioonravi nivolumabiga ipilimumabi kliirens ei muutunud. Puuduvad tõendid efektiivsuse kadumise või toksilisuse profiili muutuste kohta ipilimumabi antikehade olemasolu korral.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides ipilimumabi kombinatsiooniga nivolumabiga kasutamisel

Nivolumabi 1 mg/kg ja ipilimumabi 3 mg/kg kombinatsioonravi saanud melanoomi patsientide osakaalud, kellel ilmnes laboratoorsete näitajate halvenemine lähteväärtusest 3. või 4. raskusastmeni, olid järgmised: 2,8% aneemia (kõik 3. raskusastme juhud), 1,2% trombotsütopeenia, 0,5% leukopeenia, 6,7% lümfopeenia, 0,7% neutropeenia, 4,3% alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, 12,4% ASAT aktiivsuse tõus, 15,3% ALAT aktiivsuse tõus, 1,2% üldbilirubiini sisalduse tõus, 2,4% kreatiniinisalduse tõus, 5,3% hüperglükeemia, 8,7% amülaasi aktiivsuse tõus, 19,5% lipaasi

aktiivsuse tõus, 1,2% hüperkaltseemia, 0,2% nii hüpernatreemia kui hüperkaltseemia, 0,5% hüperkaleemia, 0,3% hüpermagneseemia, 4,8% hüpokaleemia ja 9,5% hüponatreemia.

d. Lapsed

12-aastastel ja vanematel noorukitel uusi ravimi kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Uuringus CA184070 ei täheldatud mitte ühelgi ipilimumabi annusega 3 mg/kg ravitud 12-aastasel või vanemal patsiendil immuunsüsteemiga seotud 3. astme kõrvaltoimet. Kahel patsiendil kaheksast (25%), keda raviti annusega 5 mg/kg ja ühel patsiendil üheksast (11,1%), keda raviti annusega 10 mg/kg, täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimeid. Ükski juhtudest ei lõppenud surmaga.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tüübid olid sarnased täiskasvanutel esinevatega. Kõige sagedamini esines immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg], 44,4% [10 mg/kg]), maksafunktsiooni häireid (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) ja naha kõrvaltoimeid (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Uusi või ootamatuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid selles uuringus ei täheldatud. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete spekter täiskasvanutel ja lastel ei erinenud.

Uuringus CA181478 uusi või ootamatuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid ei esinenud ning täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed olid oma sageduselt, intensiivsusest ja organpaikmelt sarnased täiskasvanutel täheldatutega. Kahel patsiendil 10 mg/kg rühmas esines 1. astme ja 3. astme immuunsüsteemiga seotud endokriinsüsteemi kõrvaltoime hüperglükeemia näol. Teisi endokriinsüsteemi kõrvalekaldeid ei täheldatud.

Noorukitel alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: Kõrvaltoimete kokkuvõte pärast kuni nelja annuse 3 mg/kg, 5 mg/kg või 10 mg/kg manustamist. Kõik ravitud patsiendid

	Patsientide arv (%)						
	Vanus ≥ 12 kuni 21 aastat			Vanus 12 kuni < 18 aastat		Täiskasvanud	
	Kaugelearenenud melanoom ja mittermelanoomsed soliidtuumorid			Kaugelearenenud melanoom		Kaugelearenenud melanoom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 koondanalüüs	CA184004/007/008/022 koondanalüüs
	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
Kõik surmajuhud, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)

Tabel 6: Kõrvaltoimete kokkuvõte pärast kuni nelja annuse 3 mg/kg, 5 mg/kg või 10 mg/kg manustamist. Kõik ravitud patsiendid

	Patsientide arv (%)						
	Vanus ≥ 12 kuni 21 aastat			Vanus 12 kuni < 18 aastat		Täiskasvanud	
	Kaugelearenenud melanoom ja mittemelanoomsed soliidtuumorid			Kaugelearenenud melanoom		Kaugelearenenud melanoom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 koondanalüüs	CA184004/007/008/022 koondanalüüs
	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
Raviga seotud surmajuhud, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Tõsised kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Tõsised ravimiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Kõrvaltoimed, mille tõttu ravimi manustamine katkestati, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Ravimiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravimi manustamine katkestati, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Ravimiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 uuringule CA184070, v.19.0 uuringule CA184178 ja V.12.1 täiskasvanute ohutusandmete koondanalüüsile. NA = ei hinnatud

Täiskasvanutel täheldatud surmajuhud selles tabelis leidsid aset 70 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist, sõltumata seosest ravimiga. Lastel teatatud surmajuhud leidsid aset 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist uuringus, välja arvatud "Kõik surmajuhud", mis leidsid aset enam kui 30 päeva pärast viimase annuse manustamist. Uuringus CA184178 täheldati surmajuhutusi vähemalt 90 päeva pärast viimase annuse manustamist. Uuringus CA184178 ja täiskasvanute ohutusandmete koondanalüüsis oli seos ipilimumabiga võimalik, tõenäoline, kindel või teadmata ning uuringus CA184070 seotud või teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ipilimumabi maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele annuseid kuni 20 mg/kg, ilma et see oleks avaldanud nähtavat toksilist toimet.

Üleannustamise korral tuleb patsiente kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite osas tähelepanelikult jälgida ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, monoklonaalsed anti kehad ATC-kood: L01XC11.

Toimemehhanism

Tsütotoksiline T-lümfotsüüdi antigeen-4 (CTLA-4) on T-rakkude aktiivsuse määrava tähtsusega regulaator. Ipilimumab on CTLA-4 immunoloogilise kontrollpunkti inhibiitor, mis blokeerib CTLA-4 raja poolt indutseeritud T-rakke inhibeerivad signaalid, suurendades reaktiivsete T-efektorrakkude arvu, mis mobiliseeruvad otseseks T-rakuliseks immuunrünnakuks kasvajakude vastu. CTLA-4 blokaad võib vähendada ka T-regulaatorsete rakkude funktsiooni, mis võib kasvajakudele immuunvastusele kaasa aidata. Ipilimumab võib selektiivselt ära kasutada kasvajakoldes olevad T-regulaatorsed rakud, põhjustades kasvajasise T-efektor/T-regulaatorrakkude suhte kasvu, mis toob kaasa kasvajakude surma.

Farmakodünaamilised toimed

Melanoomiga patsientidel, kellele manustati ipilimumabi, suurenes perifeerse vere absoluutne lümfotsüütide keskmine arv kogu induktsiooniperioodi jooksul. II faasi uuringutes suurenes see arv annusest sõltuvalt. MDX010-20 uuringus (vt lõik 5.1) suurendas 3 mg/kg ipilimumabi manustamine koos gp100ga või ilma selleta absoluutset lümfotsüütide arvu kogu induktsiooniperioodi jooksul, kuid kontrollrühma patsientidel, kellele manustati ainult uuritavat gp100 peptiidvaktsiini, olulist muutust absoluutsetes lümfotsüütide arvus ei täheldatud.

Pärast ravi ipilimumabiga täheldati melanoomiga patsientide perifeerses veres aktiveeritud HLA-DR+ CD4+ ja CD8+ T-rakkude keskmise osakaalu tõusu, mis on kooskõlas ravimi toimemehhanismiga. Pärast ravi ipilimumabiga täheldati ka (CCR7+ CD45RA-) CD4+ ja CD8+ T-mälurakkude keskmise osakaalu tõusu ja väiksemat, kuid olulist (CCR7- CD45RA-) CD8+ T-efektorrakkude keskmise osakaalu tõusu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Nivolumabi monoterapiat manustamisega seotud kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta pärast kombinatsioonravi ipilimumabiga vt lisainformatsiooni nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kliinilised uuringud

Ipilimumabi soovitusliku annuse 3 mg/kg varem ravitud kaugelarenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsientidel ilmnes III faasi uuringus (MDX010-20) paremus üldises elulemuses. Silma melanoomi, KNS primaarse melanoomi, aktiivsete aju metastaaside, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ning B- ja C-hepatiidiga patsiendid ei olnud haaratud kliinilisse uuringusse MDX010-20. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime oli >1 ja kellel esines limaskesta melanoom. Välja jäeti ka maksametastaasideta patsiendid, kelle uuringueelne ASAT tase oli > 2.5 x ULN, maksametastaasideta patsiendid, kelle uuringueelne ASAT tase oli > 5 x ULN, ja patsiendid, kelle uuringueelne üldbilirubiini tase oli ≥ 3 x ULN.

Varasema autoimmuunhaigusega patsientide kohta vt lõik 4.4.

MDX010-20

Topeltpimedasse III faasi uuringusse kaasati kaugelarenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsiendid, keda oli varem ravitud ravirežiimiga, mis sisaldas ühte või mitut järgmist ravimit: IL-2, dakarbasiin, temosolomiid, fotemustiin või karboplatiin. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1:1 rühma, kus manustati 3 mg/kg ipilimumabi ja uuritavat gp100 peptiidvaktsiini (gp100), rühma, kus rakendati 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiat või rühma, kus manustati ainult gp100. Kõik

patsiendid olid HLA-A2*0201 positiivsed; see HLA alatüüp soodustab gp100 antigeenide esitlemist. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata BRAF mutatsiooni staatusest ravi alustamisel. Patsientidele manustati ipilimumabi iga 3 nädala järel, talutavuse korral kokku 4 annust (induktsioonravi). Vaatamata tuumori progresseerumisele enne induktsiooniperioodi lõppu, jätkati patsientidel talutavuse korral induktsioonravi, kui nende sooritusvõime oli piisav. Kasvaja vastust ravile ipilimumabiga hinnati ligikaudu 12. nädalal, pärast induktsioonravi lõppu. Patsientidele, kellel esines haiguse progressioon pärast esialgset (täielikku või osalist) ravivastust või stabiilse haigusega (vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni muudetud kriteeriumitele) patsientidele, mis alates emakordsest ravivastuse hindamisest kestis kauem kui 3 kuud, pakuti täiendavat ravi (korduvat ravi) ipilimumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ipilimumab+ gp100 rühmas võrreldes gp100 rühmaga. Peamised teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus ipilimumab+ gp100 rühmas võrreldes ipilimumabi monoterapia rühmaga ja ipilimumabi monoterapia rühmas võrreldes gp100 rühmaga.

Randomiseeriti kokku 676 patsienti: 137 ipilimumabi monoterapia rühma, 403 ipilimumab + gp100 rühma ja 136 ainult gp100 rühma. Enamusele patsientidele manustati induktsiooniperioodi jooksul kõik 4 annust. 32 patsienti said korduvat ravi: 8 ipilimumabi monoterapia rühmas, 23 ipilimumab + gp100 rühmas ja 1 gp100 rühmas. Järeluuring kestis kuni 55 kuud. Uuringueelsed näitajad olid ravirühmade sarnased. Keskmine vanus oli 57 aastat. Enamusel (71-73%) patsientidest oli M1c staadiumi haigus ja 37-40% patsientidest oli enne uuringu algust laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) tase tõusnud. Kokku 77 patsiendil olid anamneesis varem ravitud aju metastaasid.

Ipilimumabi sisaldavate ravirežiimide kasutamisel täheldati üldise elulemuse osas gp100 kontrollrühma ees statistiliselt olulist eelist. Ipilimumabi monoterapia ja gp100 korral esinenud üldise elulemuse võrdlemisel saadi riski suhteks 0,66 (95% usaldusvahemik: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Alagruppide analüüsil täheldatud üldine elulemus oli sarnane kõigis patsientide alagruppides (M [metastaas]-staadium, eelnev interleukiin-2 ravi, LDH lähtetase, vanus, sugu ja varasem ravi liik ning ravikuuride arv). Piiratud oli andmete hulk, mis kinnitaks üldise elulemuse paranemist ipilimumab-ravi tulemusel naistel vanuses üle 50 aasta. Kuna alagruppide analüüs hõlmas väikest arvu patsiente, ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi.

Üldise elulemuse keskmine ja hinnanguline tase 1 ja 2 aasta järel on esitatud tabelis 7.

Tabel 7: Üldine elulemus uuringus MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Keskmine kuud (95% usaldusvahemik)	10 kuud (8,0; 13,8)	6 kuud (5,5; 8,7)
Üldine elulemus 1 aasta järel % (95% usaldusvahemik)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
Üldine elulemus 2 aasta järel % (95% usaldusvahemik)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a gp100 peptiidvaktsiin on eksperimentaalne kontroll.

3 mg/kg ipilimumabi monoterapia rühmas oli üldine elulemus stabiilse haigusega patsientidel keskmiselt 22 kuud ja progressiivse haigusega patsientidel keskmiselt 8 kuud. Käesoleva analüüsi tegemise ajaks ei olnud täieliku või osalise ravivastusega patsientide osas keskmist väärtust saavutatud.

Korduvat ravi vajanud patsientide seas oli parima üldise ravivastuse määr ipilimumabi monoterapia rühmas 38% (3 patsienti 8st), gp100 rühmas 0%. Haiguse kontrollimäär (defineeritud kui täielik ravivastus+osaline ravivastus+stabiilne haigus) oli vastavalt 75% (6 patsienti 8st) ja 0%. Kuna analüüs hõlmas väikest arvu patsiente, ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi ipilimumabi korduva ravi efektiivsuse kohta.

Kliinilise aktiivsuse teke või säilimine pärast ravi ipilimumabiga oli sarnane nii süsteemsete kortikosteroidide kasutamise kui ka mittekasutamise korral.

CA184-169

Topeltpimedasse III faasi uuringusse kaasati varasemalt ravitud või ravimata mitteopereeritava III või IV staadiumiga melanoomiga patsiendid. Kokku randomiseeriti 727 patsienti, 362 said ipilimumabi 3 mg/kg ja 365 ipilimumabi 10 mg/kg iga 3 nädala järel 4 annust. Ipilimumab 10 mg/kg rühmas oli keskmine üldine elulemus (95% usaldusvahemik) 16 kuud (11,63; 17,84) ja ipilimumab 3 mg/kg rühmas oli keskmine üldine elulemus (95% usaldusvahemik) 12 kuud (9,86; 13,27). Ipilimumab 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmade üldise elulemuse võrdlemisel saadi riski suhteks 0,84 (95% usaldusvahemik: 0,70; 0,9; $p = 0,04$). 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust progressioonivabas elulemuses (riski suhe 0,89, 95% usaldusvahemik: 0,76; 1,04 ja *log-rank test* $p = 0,1548$). Parima üldise ravivastuse määr oli 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmade vahel sarnane. Parim üldine ravivastus 10 mg/kg rühmas oli 15,3% (95% usaldusvahemik: 11,8; 19,5) ja 3 mg/kg rühmas 12,2% (95% usaldusvahemik: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg manustamisel oli kõrvaltoimete esinemise sagedus kõrgem kui 3 mg/kg annusega. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades vastavalt 37% ja 18%, millest kolm kõige sagedasemat tõsist kõrvaltoimet olid diarröa (10,7% vs 5,5%), koliit (8,0% vs 3,0%) ja hüpofüsiit (4,4% vs 1,9%). Kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi lõpetada, esines 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades vastavalt 31% ja 19% patsientidel, ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 4 ja 2 patsiendil.

Soovitatud annuse 3 mg/kg manustamisel oli keskmine üldine elulemus ≥ 50 aastaste naiste alagrupis sarnane üldpopulatsiooniga (11,40 vs 11,53 kuud). Patsientidel, kellel enne ravi alustamist esinesid aju metastaasid, oli soovitatud 3 mg/kg annuse manustamisel keskmine elulemus 5,67 kuud.

Muud uuringud

Üldsuremus 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute ($N = 78$; randomiseeritud) ipilimumabi 3 mg/kg monoterapia koondandmed varasemat kemoterapiat mittesaanud patsientidel ning kahes retrospektiivses jälgimisuuringus ($N = 273$ ja $N = 157$) varasemat ravi mittesaanud patsientidel olid üldiselt vastavuses. Kahes jälgimisuuringus oli kaugelarenenud melanoomi diagnoosimisel 12,1% ja 33,1% patsientidest metastaasid ajus. Üldise elulemuse mediaan ning esimese, teise, kolmanda ja neljanda aasta elulemuse määrad on esitatud tabelis 8. Ühe, kahe ja kolme aasta elulemuse määr varasemat kemoterapiat mittesaanud patsientidel ($N = 78$) oli 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute koondandmetes hinnanguliselt vastavalt 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 - 42,9) ja 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4).

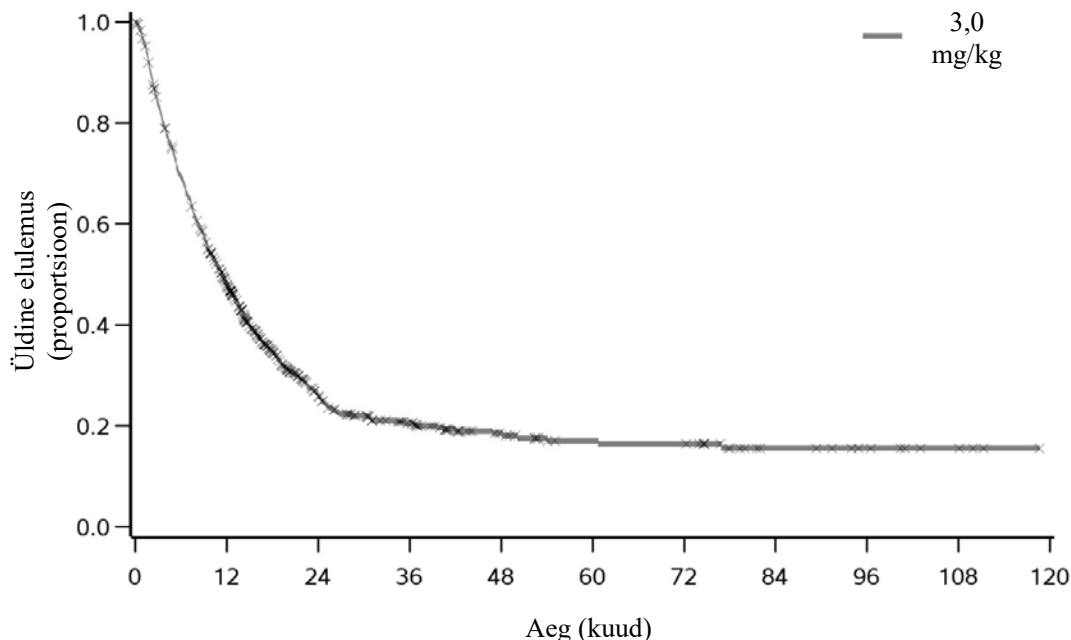
Tabel 8: Üldine elulemus (OS) jälgimisuuringutes			
		CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
OS-i mediaan (95% CI)		14 kuud (12,8; 18,7)	10 kuud (7,0; 12,8)
OS 1 aasta järel	% (95% CI)	59% (52,5; 64,3)	44% (35,5; 51,4)
OS 2 aasta järel	% (95% CI)	39% (33,1; 44,8)	26% (18,9; 33,3)
OS 3 aasta järel	% (95% CI)	31% (25,5; 36,7)	22% (15,5; 29,2)
OS 4 aasta järel	% (95% CI)	26% (20,4; 31,3)	22% (15,5; 29,2)

Uuringus CA184332 oli ajumetastaasidega patsientide üldise elulemuse mediaan 7 kuud (95% CI: 5,06; 12,81) ja ajumetastaasideta patsientide üldise elulemuse mediaan 14,1 kuud (95% CI: 9,96; ei ole hinnatav).

Uuringus CA184338 oli ajumetastaasidega patsientide üldise elulemuse mediaan 6,3 kuud (95% CI: 3,2; 12,0) ja ajumetastaasideta patsientide üldise elulemuse mediaan 17,7 kuud (95% CI: 13,6; 12,1).

Ipilumabravi pikaajalist elulemuskasu (annuses 3mg/kg) on demonstreeritud üldise elulemuse koondanalüüsis kliinilistest uuringutest eelnevalt ravitud ja ravinaiivsete kaugelearenenud melanoomiga patsientidel (nr = 965). Kaplan-Meier'i üldise elulemuse kõveral ilmnes platoo alates ligikaudu 3-ndast aastast (OS, määr = 21% [95% CI: 17 24]) mis pikenes mõnel patsiendil kuni 10 aastani (vt Joonis 1).

Joonis 1: Üldine elulemus ipilimumab 3 mg/kg kasutamise koondanalüüsis



Riskialuste arv											
3.0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Randomiseeritud III faasi uuring – ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga või nivolumabi monoterapiaga vs. ipilimumabi monoterapiaga (CA209067)

Randomiseeritud III faasi topeltpimedas uuringus (CA209067) hinnati nivolumabi 1 mg/kg ja ipilimumabi 3 mg/kg kombinatsiooni või nivolumabi vs. ipilimumabi monoterapiat ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomi korral (CA209067). Erinevusi kahe nivolumabi sisaldava rühma vahel hinnati kirjeldavalt. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli kinnitatud diagnoosiga mitteresetseeritav III või IV staadiumi melanoom. Patsientidel pidi olema ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud süsteemset vähivastast ravi mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks. Eelnev adjuvant- või neoadjuvantravi oli lubatud, kui see lõppes vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, silma/ või soonkesta melanoom või aktiivsed aju- või leptomeningealsed metastaasid.

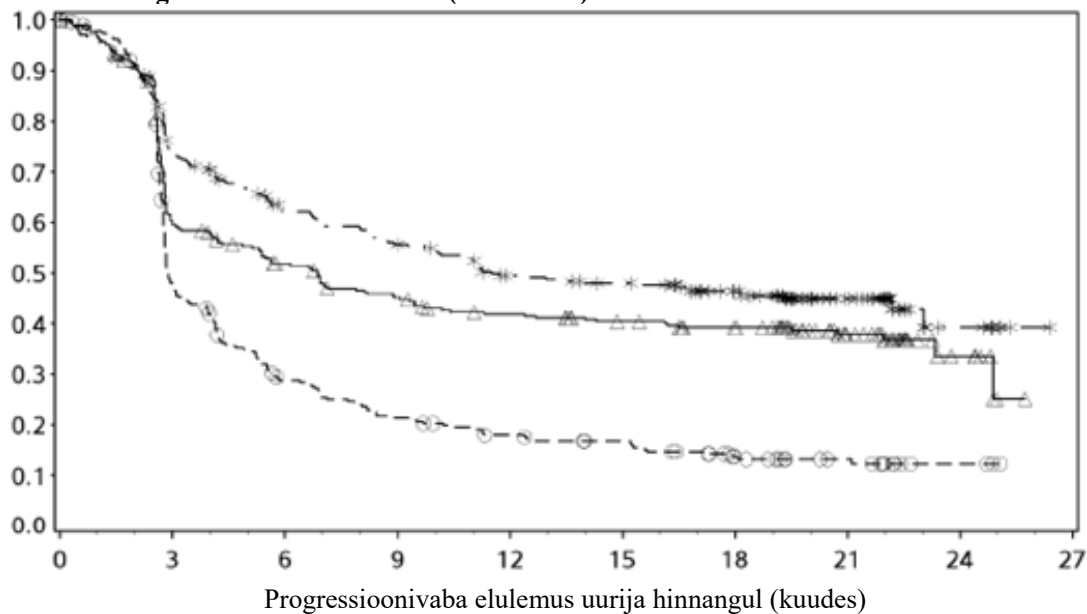
Kokku randomiseeriti 945 patsienti saama ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (n = 314), nivolumabi monoterapiat (n = 316) või ipilimumabi monoterapiat (n = 315). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said nivolumabi 1 mg/kg 60 minuti jooksul ja ipilimumabi 3 mg/kg 90 minuti jooksul, manustatuna veenisiseselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul, millele järgnes nivolumabi monoterapiat annuses 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Nivolumabi monoterapiat rühma patsiendid said nivolumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Võrdlusrühma patsiendid said ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabiga sarnast platseebot veenisiseselt iga 3 nädala järel 4 annuse puhul, millele järgnes platseebo manustamine iga 2 nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ kasvaja rakumembraani ekspressiooni), BRAF staatuse ja M staadiumi järgi AJCC (American Joint Committee on Cancer) staadiumi määramise süsteemi alusel. Ravi jätkati

seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni ravi ei olnud enam talutav. Kasvaja hindamised viidi läbi 12 nädalat pärast randomiseerimist, seejärel iga 6 nädala järel esimesel aastal ning edasi iga 12 nädala järel. Esmased kaastulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja OS. Hinnati ka ORR-i ja ravivastuse kestust.

Ravieelsed näitajad olid kolmes ravirühmas tasakaalus. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 18...90 aastat), 65% patsientidest olid mehed ja 97% valgenahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (73%) või 1 (27%). Enamikul patsientidest oli AJCC IV staadiumi haigus (93%); 58% oli uuringuga liitudes M1c staadiumis. Kaksikümmend kaks protsenti patsientidest oli saanud eelnevat adjuvantravi. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest oli BRAF mutatsiooniga melanoom; 26,5%-l patsientidest oli PD-L1 $\geq 5\%$ kasvaja rakumembraani ekspressioon. Neljal protsendil patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid ja 36%-l patsientidest oli ravieelne LDH tase uuringuga liitumisel kõrgem normivahemiku ülempiirist. Määratava kasvaja PD-L1 ekspressiooniga patsientide seas oli patsientide jaotus kolmes ravirühmas tasakaalus. Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutati PD-L1 IHC 28-8 pharmDx analüüsi.

PFS-i tulemused (minimaalne järelkontroll kestis 18 kuud) on toodud joonisel 2 (kogu randomiseeritud populatsioon), joonisel 3 (kasvaja PD-L1 5% löikepunkt) ja joonisel 4 (kasvaja PD-L1 1% löikepunkt).

Joonis 2: Progressioonivaba elulemus (CA209067)



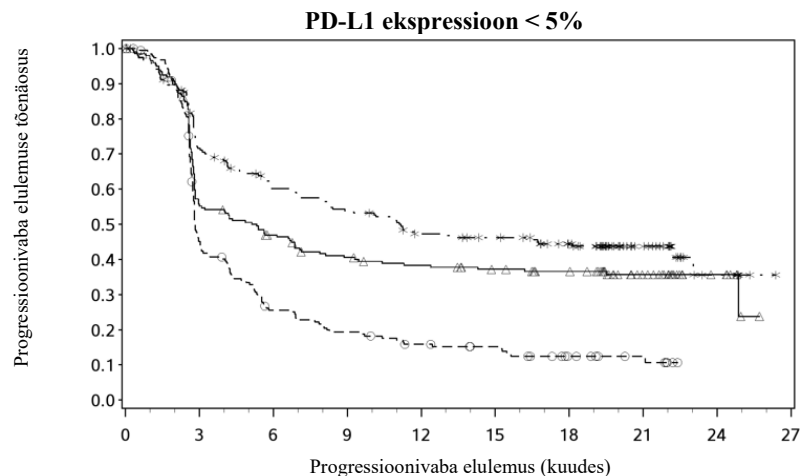
Riskipatsientide arv									
Nivolumab + ipilimumab									
314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumab									
316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumab									
315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 161/314), mediaan ja 95% CI: 11,50 (8,90; 22,18).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 49% (44, 55)
- △— Nivolumab (juhud: 183/316), mediaan ja 95% CI: 6,87 (4,34; 9,46).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (juhud: 245/315), mediaan ja 95% CI: 2,89 (2,79; 3,42).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 18% (14, 23)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (esmane analüüs) - HR (99,5% CI): 0,42 (0,32; 0,56); p-väärtus: < 0,0001

Nivolumab vs. ipilimumab (esmane analüüs) - HR (99,5% CI): 0,55 (0,42; 0,73); p-väärtus: < 0,0001
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (kirjeldav analüüs) - HR (95% CI): 0,76 (0,62; 0,95)

Joonis 3: Progressioonivaba elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 5% löikepunkt (CA209067)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

210 142 113 101 86 81 69 31 5 0

Nivolumab

208 108 89 75 69 62 55 29 7 0

Ipilimumab

202 82 45 34 26 22 12 7 0 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 111/210), mediaan ja 95% CI: 11,10 (7,98; 22,18)

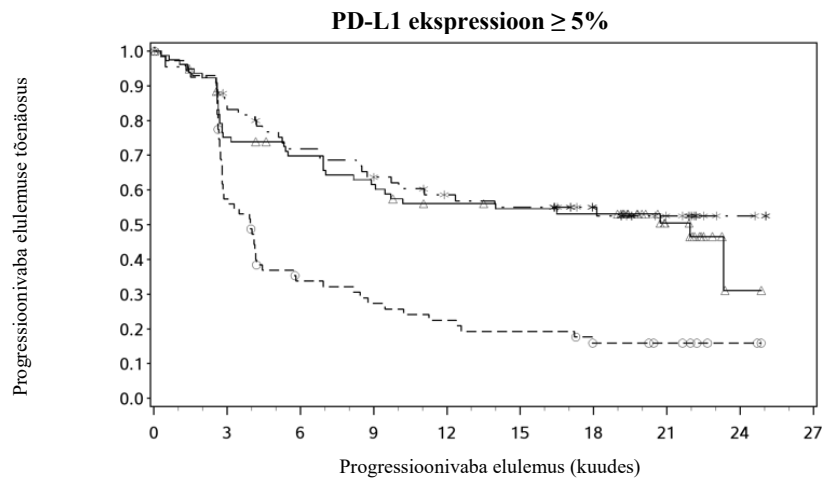
—Δ— Nivolumab (juhud: 125/208), mediaan ja 95% CI: 5,32 (2,83; 7,06)

---○--- Ipilimumab (juhud: 159/202), mediaan ja 95% CI: 2,83 (2,76; 3,09)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,42 (0,33; 0,54)

Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,57 (0,45; 0,72)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 0,74 (0,58; 0,96)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

68 53 44 39 33 31 22 13 3 0

Nivolumab

80 57 51 45 39 37 36 16 1 0

Ipilimumab

75 40 21 17 14 12 8 6 2 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 29/68), mediaan ja 95% CI: N.A. (9,72; N.A.)

—Δ— Nivolumab (juhud: 38/80), mediaan ja 95% CI: 21,95 (8,90; N.A.)

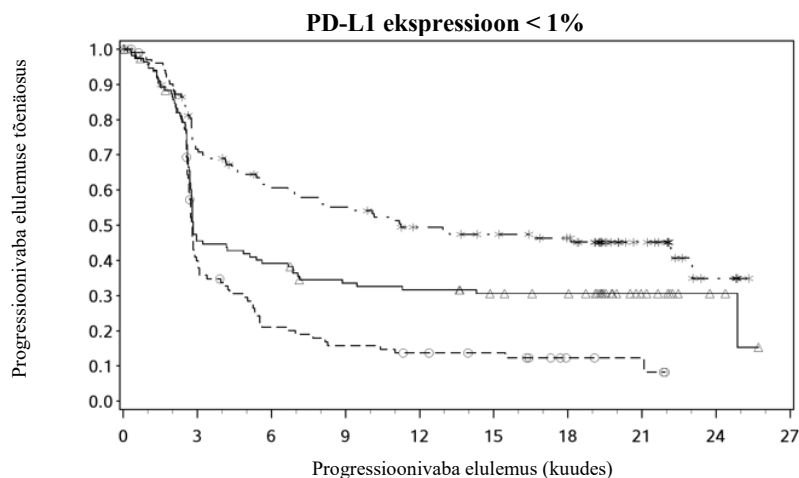
---○--- Ipilimumab (juhud: 57/75), mediaan ja 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,35 (0,22; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,41 (0,27; 0,62)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 0,87 (0,54; 1,41)

Joonis 4: Progressioonivaba elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 1% löikepunkt (CA209067)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

113	39	20	15	12	10	4	3	0	0
-----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 63/123), mediaan ja 95% CI: 11,24 (6,93; 23,03)

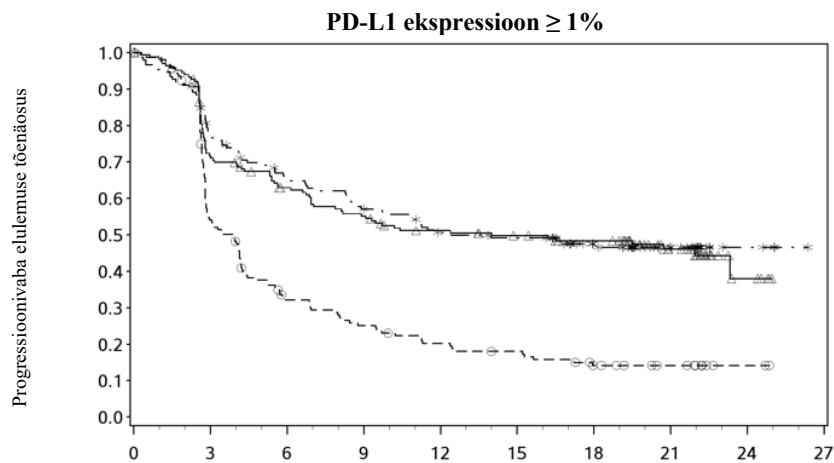
—△— Nivolumab (juhud: 77/117), mediaan ja 95% CI: 2,83 (2,76; 5,13)

---○--- Ipilimumab (juhud: 87/113), mediaan ja 95% CI: 2,79 (2,66; 2,96)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,39 (0,28; 0,54)

Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,65 (0,48; 0,88)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 0,60 (0,43; 0,84)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	83	46	36	28	24	16	10	2	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 77/155), mediaan ja 95% CI: 12,35 (8,74; N.A.)

—△— Nivolumab (juhud: 86/171), mediaan ja 95% CI: 14,00 (7,03; N.A.)

---○--- Ipilimumab (juhud: 129/164), mediaan ja 95% CI: 3,91 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,42 (0,31; 0,55)

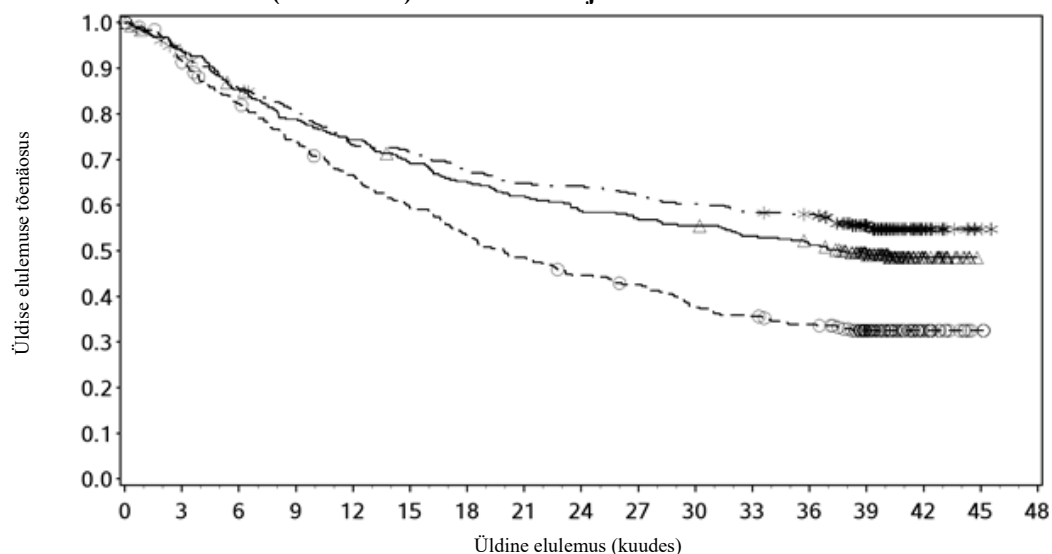
Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,44 (0,34; 0,58)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 0,94 (0,69; 1,28)

Lõplik OS-i analüüs leidis aset siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 28 kuud. OS-i tulemused, mis saadi minimaalse 36 kuulise järelkontrolli puhul tehtud lisaanalüüsi tulemusena, näitavad esialgse analüüsiga ühtivaid tulemusi. Sellest järelkontrolli analüüsist saadud OS-i tulemused on toodud joonisel 5 (kõik randomiseeritud), joonisel 6 (kasvaja PD-L1 1% löikepunkt) ja tabelis 9 (kasvaja PD-L1 5% löikepunkt).

OS-i analüüsi ei kohandatud arvestama järgnevalt saadud ravimid. Järgnevat süsteemset ravi said kombinatsioonravi, nivolumabi monoteeraapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 31,8%, 44,3% ja 62,2% patsientidest. Järgnevat immuunravi (sealhulgas PD1 vastane, CTLA-4 antikeha vastane või muu immuunravi) said kombinatsioonravi, nivolumabi monoteeraapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 14,6%, 29,1% ja 44,1% patsientidest.

Joonis 5 Üldine elulemus (CA209067) – minimaalne järelkontrolli kestus 36 kuud



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 186 180 177 131 27 3 0

Nivolumab

316 292 265 244 230 213 201 191 181 175 171 163 156 120 28 0 0

Ipilimumab

315 285 253 227 203 181 163 148 135 128 113 107 100 68 20 2 0

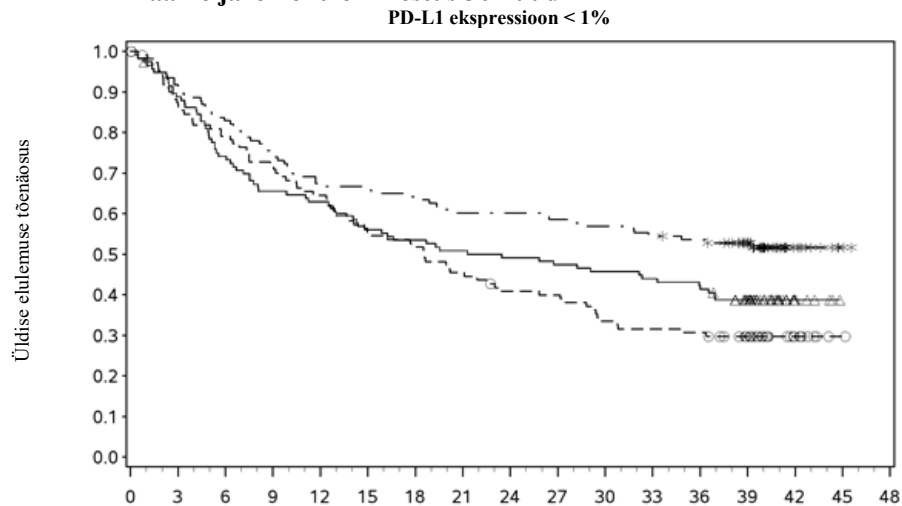
---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 139/314), mediaan ja 95% CI: N.A. (38,18; N.A.)
 OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 73% (68, 78), 24. kuul: 64% (59, 69) ja 36. kuul: 58% (52, 63)
 —△— Nivolumab (juhud: 158/316), mediaan ja 95% CI: 37,59 kuud (29,08; N.A.)
 OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 74% (69, 79), 24. kuul: 59% (53, 64) ja 36. kuul: 52% (46, 57)
 ---○--- Ipilimumab (juhud: 206/315), mediaan ja 95% CI: 19,94 kuud (16,85; 24,61)
 OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 67% (61, 72), 24. kuul: 45% (39, 50) ja 36. kuul: 34% (29, 39)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (esmane analüüs) - HR (95% CI): 0,55 (0,45; 0,69); p-väärtus: <0,0001

Nivolumab vs. ipilimumab (esmane analüüs) - HR (95% CI): 0,65 (0,53; 0,80); p-väärtus: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (kirjeldav analüüs) - HR (95% CI): 0,85 (0,68; 1,07)

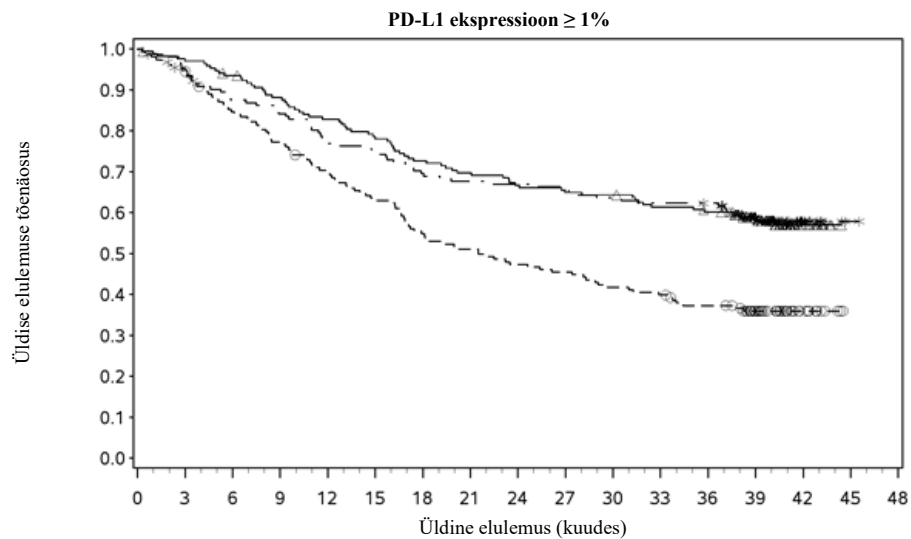
Joonis 6: Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 1% löikepunkt (CA209067) – minimaalne järelkontrolli kestus 36 kuud



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab																
123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	70	67	65	50	11	2	0
Nivolumab																
117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	53	51	49	37	7	0	0
Ipilimumab																
113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	36	34	33	24	8	1	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 59/123), mediaan ja 95% CI: N.A. (26,45; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 71/117), mediaan ja 95% CI: 23,46 kuud (13,01; 36,53)
- Ipilimumab (juhud: 77/113), mediaan ja 95% CI: 18,56 kuud (13,67; 23,20)
- Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,59 (0,42; 0,82)
- Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,84 (0,61; 1,16)
- Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 0,70 (0,49; 0,99)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab																
155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	96	94	93	66	14	1	0
Nivolumab																
171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	108	102	99	76	18	0	0
Ipilimumab																
164	155	137	125	113	101	88	82	76	73	67	64	58	38	10	0	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 63/155), mediaan ja 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 71/171), mediaan ja 95% CI: N.A. (40,21; N.A.)
- Ipilimumab (juhud: 103/164), mediaan ja 95% CI: 21,49 kuud (16,85; 29,08)
- Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,55 (0,40; 0,75)
- Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe: 0,54 (0,40; 0,73)
- Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe: 1,02 (0,73; 1,43)

Tabel 9: Üldise elulemuse kokkuvõte PD-L1 ekspressiooni järgi: 5% löikepunkt CA209067 - Minimaalne järelkontrolli kestus 36 kuud

Kasvaja PD-L1 ekspressioon	n	nivolumab + ipilimumab OS-i mediaan (95% CI)	n	ipilimumab OS-i mediaan (95% CI)	Riskitiheduste suhe (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab OS-i mediaan (95% CI)		ipilimumab OS-i mediaan (95% CI)	Riskitiheduste suhe (95% CI)
<5%	208	35,94 (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab OS-i mediaan (95% CI)		nivolumab OS-i mediaan (95% CI)	Riskitiheduste suhe (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = saavutamata

Minimaalne järelkontrolli kestus ORR-i analüüsiks oli 28 kuud. Ravivastuste kokkuvõte on toodud tabelis 10.

Tabel 10: Objektiivne ravivastus (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Objektiivne ravivastus	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(53,3; 64,4)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Šansside suhe (vs. ipilimumab)	6,50	3,54	
(99,5% CI)	(3,81; 11,08)	(2,10; 5,95)	
Täielik ravivastus (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Osaline ravivastus (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Stabiilne haigus (SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Ravivastuse kestus			
Mediaan (vahemik), kuud	Ei saavutatud (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
≥12 kuud kestnud ravivastuse osakaal	64%	70%	53%
≥24 kuud kestnud ravivastuse osakaal	50%	49%	32%
ORR (95% CI) kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi			
<5%	56% (49,2; 63.0) n=210	42% (35,5; 49.3) n=208	18% (12,8; 23.8) n=202
≥5%	74% (61,4; 83.5) n=68	59% (47,2; 69.6) n=80	21% (12,7; 32.3) n=75
<1%	55% (45,2; 63.5) n=123	35% (26,5; 44.4) n=117	19% (11,9; 27.0) n=113
≥1%	65% (57,1; 72.6) n=155	55% (47,2; 62.6) n=171	19% (13,2; 25.7) n=164

“+” tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

Mõlemas nivolumabi sisaldavas rühmas täheldati olulist PFS ja OS kasu ja suuremat ORR-i võrreldes ainult ipilimumabiga. 18. järelkontrolli kuul täheldatud PFS-i tulemusi ning 28. järelkontrolli kuul täheldatud ORR-i ja OS-i tulemusi demonstreeriti järjekindlalt kõikides patsientide alarühmades, sealhulgas ravielse ECOG sooritusvõime, BRAF staatuse, M staadiumi, vanuse, ajumetastaaside anamneesi ja ravielse LDH taseme alarühmas. See tähelepanek püsis OS-i tulemuste puhul, kui minimaalne järelkontrolli kestus oli 36 kuud.

128 patsiendi seas, kes lõpetasid ipilimumabi ja nivolumabi ja kombinatsioonravi kõrvaltoimete tõttu pärast 18 kuud kestnud järelkontrolli, oli PFS-i mediaan 16,7 kuud (95% CI: 10,2; NA). 131 patsiendi seas, kes lõpetasid kombinatsioonravi kõrvaltoimete tõttu pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli, oli ORR 71% (93/131), kus 20% (26/131) saavutas täieliku ravivastuse ja OS-i mediaani ei saavutatud.

Mõlemas nivolumabi sisaldavas rühmas täheldati suuremaid objektiivse ravivastuse määrasid kui ipilimumabi puhul hoolimata PD-L1 ekspressiooni tasemest. ORR-id olid suuremad nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi puhul võrreldes nivolumabi monoterapiaga kõikide kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemete puhul (tabel 9) pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli, kus täieliku ravivastuse parim üldine ravivastus oli korrelatsioonis elulemuse määra paranemisega.

Pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli ravivastuse kestuse mediaani patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemega ≥5% kombinatsioonravi rühmas ei saavutatud (vahemik: 0⁺...31,6⁺), nivolumabi monoterapias rühmas ei saavutatud (vahemik: 2,8...30,6⁺) ning ipilimumabi rühmas ei saavutatud (vahemik: 1,4...30,6⁺). Kasvaja PD-L1 ekspressiooni taseme <5% puhul kombinatsioonravi rühmas ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud (vahemik: 0⁺...33,3⁺), nivolumabi monoterapias

rühmas ei saavutatud (vahemik: 0⁺...32,3⁺) ja ipilimumabi monoterapia rühmas oli see 18,2 kuud (vahemik: 0,0⁺...31,5⁺).

Kasvaja ravivastuse ning PFS-i ja OS-i oluliste tulemusnäitajate hindamisel ei saa usaldusväärselt kindlaks määrata PD-L1 löikepunkti. Uurivate mitme muutujaga analüüside tulemused on tuvastanud patsiendi ja kasvaja tunnused (ECOG sooritusvõime, M staadium, ravieelne LDH tase, BRAF mutatsiooni staatus, PD-L1 staatus ja sugu), mis võivad mõjutada elulemuse lõpptulemust.

Efektiivsus BRAF staatus järgi: Pärast 18 kuud kestnud järelkontrolli BRAF[V600] mutatsioon positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi, oli PFS-i mediaan 15,5 kuud (95% CI: 8,0; NA) ja 11,3 kuud (95% CI: 8,3; 22,2), samal ajal kui nivolumabi monoterapia rühmas oli PFS-i mediaan vastavalt 5,6 kuud (95% CI: 2,8; 9,3) ja 7,1 kuud (95% CI: 4,9; 14,3). Pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli BRAF[V600] mutatsioon positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi, oli ORR 67,6% (95% CI: 57,7; 76,6; n = 102) ja 54,7% (95% CI: 47,8; 61,5; n = 212), samal ajal kui nivolumabi monoterapia rühmas oli ORR vastavalt 36,7% (95% CI: 27,2; 47,1; n = 98) ja 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli ei saavutatud OS-i mediaani kummaski nivolumabi sisaldavas rühmas hoolimata BRAF staatuselt. OS-i riskitiheduste suhted olid ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi vs. nivolumabi monoterapia puhul 0,71 (95% CI: 0,45; 1,13) BRAF[V600] mutatsioon positiivsetel patsientidel ja 0,97 (95% CI: 0,74; 1,28) BRAF metsiktüüpi patsientidel.

Randomiseeritud II faasi uuring ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga ja ipilimumab (CA209069)

Uuring CA209069 oli randomiseeritud topeltpime II faasi uuring, mis võrdles nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni ainult ipilimumabiga 142-l kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomiga patsiendil ja kus olid sarnased uuringusse kaasamise kriteeriumid nagu uuringus CA209067 ning esmane analüüs viidi läbi BRAF metsikut tüüpi melanoomiga patsientidel (77% patsientidest). Uurija hinnatud ORR oli kombinatsioonravi rühmas (n = 72) 61% (95% CI: 48,9; 72,4) ja ipilimumabi rühmas (n = 37) 11% (95% CI: 3,0; 25,4). Hinnangulised 2 ja 3 aasta OS-i määrad olid vastavalt 68% (95% CI: 56, 78) ja 61% (95% CI: 49, 71) kombinatsioonravi (n = 73) ning vastavalt 53% (95% CI: 36, 68) ja 44% (95% CI: 28, 60) ipilimumabi (n = 37) puhul.

Lapsed

Uuring CA184070 oli I faasi, avatud, mitmekeskuseline, annuse tõstmise uuring ipilimumabiga 1 kuni 21 aasta vanustel lastel, kellel oli mõõdetav/hinnatav, ravimatu, korduv või refraktoorne maliigne soliidtuumor, millele ei olnud standardraviga ravivõimalust. Uuringusse kaasati 13 alla 12-aastast patsienti ja 20 üle 12-aastast patsienti. Annust limiteeriva toksilisuse ja haiguse progressiooni puudumisel manustati ipilimumabi 4 annust iga 3 nädala tagant ja seejärel iga 12 nädala tagant. Esmased tulemusnäitajad olid ohutus ja farmakokineetika. Kaugelearenenud melanoomiga 12-aastastele ja vanematele patsientidele manustati ipilimumabi 5 mg/kg kohta kolmele ja 10 mg/kg kohta kahele patsiendile. Ipilimumabi annusega 5mg/kg saavutati kahel patsiendil stabiilne haigus, ühel kestusega üle 22 kuu.

CA184178 oli randomiseerimata, mitmekeskuseline, avatud II faasi uuring varasemalt ravitud või ravimata mitteopereeritava III või IV staadiumi pahaloomalise melanoomiga noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat. Ipilimumabi manustati iga 3 nädala tagant kokku 4 annust. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ühe aasta elulemuse määr. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni kriteeriumitele ja uurija hinnangul põhinevalt prima üldise ravivastuse määr (BORR, *best overall response*), stabiilne haigus (SD, *stable disease*), kontrollitava haiguse määr (DCR, *disease control rate*) ja progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*). Hinnati ka üldist elulemust (OS, *overall survival*) Kasvajad hinnati 12-ndal nädalal. Kõiki patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta. Ipilimumabi 3 mg/kg manustati neljale ja ipilimumab 10 mg/kg kaheksale patsiendile. Enamus patsiente oli meessoost (58%) ja valgest rassist (92%). Vanuse mediaan oli 15 aastat. Stabiilne haigus 260 päeva saavutati ühel patsiendil ipilimumab 3 mg/kg rühmas ning ligikaudu 14 kuud ühel patsiendil ipilimumab 10 mg/kg rühmas. Kahel patsiendil, keda raviti

ipilimumabiga 10 mg/kg, saavutati osaline ravivastus, millest ühel juhul kestis ravivastus üle 1 aasta. Lisaandmed efektiivsuse kohta on kirjeldatud tabelis 11.

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused uuringus CA184178		
	Ipilimumab 3 mg/kg N= 4	Ipilimumab 10 mg/kg N= 8
1-aasta OS (%) (95% CI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
BORR (%) (95% CI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95% CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediaan PFS (kuud) (95% CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7,NE ^a)
Mediaan OS (kuud) (95% CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Pole saavutatud (5,2, NE)

^a NE= pole hinnatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ipilimumabi farmakokineetikat uuriti 785 kaugelearenenud melanoomiga patsiendil, kellele manustati induktsiooniannuseid vahemikus 0,3 kuni 10 mg/kg iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Leiti, et ipilimumabi C_{max} , C_{min} ja AUC olid uuritavas annusevahemikus annusest sõltuvad. Ipilimumabi korduval manustamisel iga 3 nädala järel ilmnes, et ravimi kliirens on ajas muutumatu ja täheldati minimaalset süsteemset akumulatsiooni, mida näitas selgelt 1,5-kordne või väiksem akumulatsiooniindeks. Ipilimumabi püsikontsentratsioon saavutati pärast kolmandat annust. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal saadi järgmised ipilimumabi farmakokineetilised näitajad, keskmine (muutuse protsent): lõplik poolväärtusaeg 15,4 päeva (34,4%); süsteemne kliirens 16,8 ml/h (38,1%) ja jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes 7,47 l, (10,1%). Keskmine (muutuse protsent) ipilimumabi C_{min} , mis saavutati annusega 3 mg/kg induktsioonravi korral püsikontsentratsiooni tingimustes oli 19,4 mikrogrammi/ml (74,6%).

Ipilimumabi kliirens oli suurem enne uuringu algust esinenud suurema kehakaalu ja kõrgema LDH taseme korral; siiski ei ole kõrgema laktaadi dehüdrogenaasi taseme või suurema kehakaalu korral annuse kohandamine vajalik, kui ravimi annust arvestatakse mg/kg kehakaalu kohta. Kliirensit ei mõjutanud vanus (vahemikus 23-88 aastat), sugu, budsoniidi või dakarbasiini samaaegne kasutamine, sooritusvõime, HLA-A2*0201 alatüüp, kerge maksakahjustus, neerukahjustus, immunogeensus ja vähiravimite eelnev kasutamine. Rassi mõju ei uuritud, kuna mitteeuroopiidsest rassist etniliste rühmade kohta puudusid piisavad andmed. Kontrollitud uuringuid ipilimumabi farmakokineetika hindamiseks lastel või maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

497 kaugelearenenud melanoomiga patsiendi ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi põhjal ei sõltunud üldine elulemus varasemast süsteemisest vähivastastest ravist ning suurenes ipilimumabi kõrgemate C_{min} plasmakontsentratsioonide korral.

Yervoy kombinatsioonis nivolumabiga: 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombineeritud manustamisel puudus nivolumabi mõju ipilimumabi CL väärtustele.

Kombinatsioonravi puhul puudus ipilimumabi vastastel antikehadel mõju ipilimumabi CL väärtustele.

Neerukahjustus

Metastaatilise melanoomiga patsientide populatsiooni farmakokineetika kliiniliste uuringute andmete analüüsis ei mõjutanud varasem kerge ja mõõdukas neerukahjustus ipilimumabi kliirensit. Kliinilised ja farmakokineetilised andmed varasema raske neerukahjustusega haigete kohta on ebapiisavad ning nende põhjal ei ole võimalik selgitada annuse kohandamise vajadust.

Maksakahjustus

Metastaatilise melanoomiga patsientide populatsiooni farmakokineetika kliiniliste uuringute andmete analüüsis ei mõjutanud varasem kerge maksakahjustus ipilimumabi kliirensit. Kliinilised ja farmakokineetilised andmed varasema mõõduka maksakahjustusega haigete kohta on ebapiisavad ning nende põhjal ei ole võimalik selgitada annuse kohandamise vajadust. Raske maksakahjustusega patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud.

Lapsed

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, kus kasutati olemasolevaid koondandmeid 565 patsiendi kohta neljast II faasi uuringust täiskasvanutel (N=521) ja kahest uuringust lastel (N=44), suurenes ipilimumabi eritumine koos kehamaasi suurenemisega. Vanus (2 kuni 87 aastat) ei omanud kliiniliselt olulist toimet ipilimumabi eritumisele. Noorukitel vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat on eeldatav geomeetriline keskmine eritumise määr (CL) 8,72 ml/t Ravimi ekspositsioon noorukitel on võrreldav samu mg/kg kehakaalu kohta annuseid saavate täiskasvanutega. Täiskasvanutel ja lastel põhineva simulatsiooni kohaselt saavutatakse soovitatava annuse 3 mg/kg kohta iga 3 nädala järel manustades täiskasvanutel ja lastel sarnane ekspositsioon.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Intravenoosse korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes talusid ahvid ipilimumabi üldjuhul hästi. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid täheldati harva (~3%) ja need olid: koliit (mis põhjustas ühe surmajuhtumi), dermatiit ja infusioonireaktsioon (tõenäoliselt tingitud akuutsest tsütokiini vabanemisest kiire infusiooni tõttu). Ühes uuringus täheldati kilpnäärme ja munandite kaalu alanemist, millega ei kaasnenud histopatoloogilisi leide; nende leidude kliiniline olulisus on teadmata.

Ipilimumabi toimet prenataalsele ja postnataalsele arengule selgitati uuringus makaakidel. Tiinetele makaakidele manustati ipilimumabi kolmenädalase intervalliga alates organogeneesist esimesel trimestril kuni sünnituseni ekspositsiooni (AUC) tasemel, mis oli sama või kõrgem ipilimumabi kliinilise annuse 3 mg/kg kasutamisel saavutatavaga. Tiinuse kahel esimesel trimestril ei täheldatud ravist tingitud kõrvaltoimeid reproduktiivsusele. Alates kolmandast trimestrist täheldati ipilimumabi rühmas abortide, surnult sündinute, enneaegse sünnituse (vastavalt ka madalama sünnikaaluga) ning vastsündinute suremuse suurenemist võrreldes kontrollgrupiga; need leiud olid sõltuvuses annusest. Lisaks sellele täheldati kahel *in utero* ipilimumabi ekspositsioonile allutatud vastsündinul urogenitaalsüsteemis väliseid või seesmisi väärarenguid. Ühel emasel vastsündinul oli unilateraalne vasaku neeru ja ureetra renaalne agenees ja ühel isasel vastsündinul oli ureetra imperforatsioon koos kuseteede obstruktsiooni ja skrootumi subkutaanse ödeemiga. Nende väärarengute seos raviga ei ole selge.

Uuringuid ipilimumabi mutageensuse ja kartsinogeensuse kohta ei ole läbi viidud. Fertiilsuuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tris vesinikkloriid (2-amino-2-hüdroksümetüül-1,3-propaandiool vesinikkloriid),
naatriumkloriid,
mannitool (E421),
penteethape (dietüleentriamiinpentaäädikhape),
polüsorbaat 80,
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks),
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks),
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb avatud ravim infundeerida või lahjendada ja infundeerida otsekohe. Lahjendamata või lahjendatud kontsentradi (1-4 mg/ml) keemiline ja füüsikaline kasutamistabiilsus püsib 24 tundi temperatuuril 25°C ja 2°C...8°C. Kui infusioonilahust (lahjendamata või lahjendatud kujul) ei kasutata otsekohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2°C...8°C) või toatemperatuuril (20°C...25°C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentradi korgi (kaetud butüülkummi) ja äratõmmatava kattega (alumiinium) suletud viaalis (I tüüpi klaas). Pakend 1 viaaliga.

40 ml kontsentradi korgi (kaetud butüülkummi) ja äratõmmatava kattega (alumiinium) suletud viaalis (I tüüpi klaas). Pakend 1 viaaliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal, järgides head laboratoorset tava ja pöörates erilist tähelepanu aseptilistele nõuetele.

Annuse arvutamine:

Patsiendile välja kirjutatud annus on antud mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatud annuse alusel tuleb arvutada manustatav üldannus. Patsiendi üldannuse jaoks võib vaja minna rohkem kui üks viaal YERVOY kontsentradi.

- Iga 10-ml viaal YERVOY kontsentradi sisaldab 50 mg ipilimumabi; iga 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- Ipilimumabi üldannus milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja soovitatud annuse (mg/kg) korrutisega.
- Manustatava annuse valmistamiseks kuluv YERVOY kontsentradi maht (ml) võrdub üldannuse (mg) ja 5 jagatisega (YERVOY kontsentradi kontsentratsioon on 5 mg/ml).

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb tähelepanu pöörata aseptiliste tingimuste tagamisele.

YERVOYd võib intravenoosselt manustada kas:

- ilma lahjendamata, pärast lahuse ülekandmist infusioonikotti või –pudelisse, kasutades sobivat steriilset süstalt või

- pärast kontsentradi lahjendamist kuni 5 korda suurema mahuni võrreldes algse mahuga (kuni 4 osa lahjendusvedelikku 1 osa kontsentradi kohta). Lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 1-4 mg/ml. YERVOY kontsentradi lahjendamiseks võib kasutada kas:
 - 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või
 - 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

1. ETAPP

- Lasta vajalikul arvil YERVOY viaalidel umbes 5 minutit toatemperatuuril seista.
- Kontrollida YERVOY kontsentradi tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. YERVOY kontsentradi on selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi. Lahust mitte kasutada, kui selles on näha ebataoliselt palju tahkeid osakesi või esineb värvimuutus.
- Tõmmake vajalik kogus YERVOY kontsentradi sobivasse steriilsesse süstlasse.

2. ETAPP

- Kandke kontsentradi steriilsesse, vakumeeritud klaaspudelisse või infusioonikotti (PVC või mitte-PVC).
- Vajaduse korral lahjendage kontsentradi vajaliku mahuni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise lihtsustamiseks võib kontsentradi ka otse kanda eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikus koguses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage infusioonilahust õrnalt käes pöörates.

Manustamine:

YERVOY infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

YERVOY infusioonilahust tuleb manustada intravenoosselt 90 minuti vältel.

YERVOY infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt teiste ainetele. YERVOY infundeerimiseks tuleb kasutada eraldi voolikut.

Kasutada infusioonikomplekti ja infusioonisüsteemi kuuluvat steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (poori suurus 0,2-1,2 µm).

YERVOY infusioonilahuse manustamiseks sobivad:

- PVC infusioonikomplektid,
- polüetersulfoonist (0,2-1,2 µm) ja nailonist (0,2 µm) infusioonisüsteemi kuuluvad filtrid.

Pärast infundeerimist loputada voolik 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/698/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13 juuli 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Ameerika Ühendriigid

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 40621987
Korea

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk;

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama et kõik arstid, kes eeldatavasti võivad YERVOY'd välja kirjutada, oleksid varustatud järgmiste materjalidega:

- Tervishoiutöötaja KKK teatmik
- Patsiendi teatmik koos nfokaardiga

Tervishoiutöötaja teatmiku peamised osad:

- Ipilimumabi lühike iseloomustus (näidustus ja selle trükise eesmärk).
- Immuunsüsteemiga seotud olulised kõrvaltoimed ja nende sümptomid, nagu on toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4:
 - Seedetrakti põletik, nagu koliit, mis võib põhjustada soole perforatsiooni
 - Maksapõletik, nagu hepatiit, mis võib põhjustada maksapuudulikkust
 - Naha põletikud, mis võivad põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (toksiline epidermaalnekrolüüs)
 - Närvipõletik, mis võib põhjustada neuropaatiat
 - Põletik endokriinsüsteemis, sealhulgas neerupealised, ajuripats või kilpnääre
 - Silmapõletik
 - Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (nt. pneumoniit, glomerulonefriit, hulgiorganpuudulikkus...)
 - Tõsised reaktsioonid infusiooni manustamisel
- Teave sellest, et ipilimumabi kasutamisel võib tekkida erinevaid organeid haaravaid tõsiseid, võimaliku letaalse lõppega kõrvaltoimeid ning need vajavad varajast sekkumist, nagu on märgitud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete käsitlemisel ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4.
- Maksafunktsiooni testide, TSH ning immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tunnuste/sümptomite hindamise olulisus enne igat ravikuuri.
- Patsientide jälgimine (mitmed kuud pärast ravi) immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete hilise tekke tõttu
- Meeldetuletus jagada Patsiendi teatmikku ning patsiendi/hooldaja õpetamisest ära tundma immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid ning vajadusest neist viivitamatult arstile teatada.

Patsiendi teatmiku ja infokaardi peamised osad:

- Ipilimumabi näidustuse lühitutvustus ja selle trükise eesmärk.
- Teave sellest, et ipilimumabi kasutamisel võib tekkida erinevaid organeid haaravaid tõsiseid, võimaliku letaalse lõppega kõrvaltoimeid, mis nõuavad viivitamatut sekkumist.
- Nõue informeerida enne ravi alustamist oma arsti kõikidest tervisega seotud asjaoludest.
- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete peamiste sümptomite kirjeldus ning vajadus informeerida raviarsti viivitamatult sümptomite tekkimisel, püsimisel või halvenemisel.
 - Seedetrakt: kõhulahtisus, veri väljaheites, kõhuvalu, iiveldus või oksendamine
 - Maks: naha või silmavalgete kollasus
 - Nahk: lööve, villid ja/või koorumine, suu haavandid
 - Silmad: hägune nägemine, nägemise muutus, silmavalu
 - Üldine: palavik, peavalu, väsimus, peapööritus või minestamine, tume uriin, veritsus, nõrkus, tuimus jalgades, kätes või näos, muutused käitumises, nagu sugutungi vähenemine, ärrituvus või mälu halvenemine
- Olulisus mitte püüda ravida omal käel ning ilma arstiga nõu pidamata ükskõik millist sümptomit.
- Järgehoidja, millel on veebiaadress pakendi infolehele Euroopa Ravimiameti kodulehel.
- Olulisus kanda kogu aeg kaasas rahakotti mahtuvat Infokaarti ning näidata seda alati kõigile meditsiinitöötajatele (nt kiirabi töötajad), välja arvatud raviarst. Kaardil on meeldetuletus peamistest sümptomitest, mille korral tuleb viivitamatult teavitada arsti/meditsiiniõde. Sellel

kaardil on ka raviarsti kontaktandmed ning teade teistele arstidele, et patsient on saanud ravi
ipilimumabiga.

Müügiloa hoidja peab rahvusliku ravimiametiga kokku leppima ülalmainitud materjalide sisu ja
formaadi enne ravimi turustamise algust liikmesriigis.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Ipilimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: Tris vesinikkloriid, naatriumkloriid, mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdrosiid, vesinikkloriidhape, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
<NN:>

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml steriilne kontsentraat
Ipilimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: Tris vesinikkloriid, naatriumkloriid, mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdrosiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

i.v. kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat ipilimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on YERVOY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne YERVOY kasutamist
3. Kuidas YERVOYd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas YERVOYd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on YERVOY ja milleks seda kasutatakse

YERVOY sisaldab toimeainena ipilimumabi – valku, mis aitab immuunsüsteemil vähirakke ära tunda ja immuunrakkudega need hävitada.

Ipilimumabi üksi kasutatakse kauglearenenud melanoomi (teatud liiki nahavähk) raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

Ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutatakse kauglearenenud melanoomi (teatud liiki nahavähk) raviks täiskasvanutel.

Kuna YERVOYd võib kasutada kombinatsioonis nivolumabiga, siis on oluline, et te loeksite ka selle ravimi patsiendi infolehte. Kui teil on nivolumabi kohta küsimusi, palun pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne YERVOY kasutamist

Teile ei tohi YERVOYd manustada

- kui te olete **allergiline** ipilimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes (loetelu lõigus 6 "Pakendi sisu ja muu teave"). Kui te ei ole selles kindel, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Enne YERVOY kasutamist pidage nõu oma arstiga.
 - **soolepõletik (koliit)**, mis võib süveneda verejooksude või soole perforatsiooni tekkeni. Koliidi nähud ja sümptomid on kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), tavalisest sagedasem roojamine, veri väljaheites või tumedam väljaheide, valu või hellus kõhu piirkonnas.
 - **kopsuprobleemid** näiteks hingamisraskused või köha. Need võivad olla kopsupõletiku (pneumoniidi ehk interstiaalse kopsuhaiguse) tunnused.
 - **maksapõletik (hepatiit)**, mis võib põhjustada maksapuudulikkust. Hepatiidi nähud ja sümptomid on silmade või naha kollasus (ikterus), valu paremal pool kõhu piirkonnas, väsimus.
 - **nahapõletik**, mis võib põhjustada rasket nahareaktsiooni (epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ning süsteemsete

sümptomitega (DRESS)). Raske nahareaktsiooni nähud ja sümptomid on sügelev või mittesügelev nahalööve, naha koorumine, naha kuivus, palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (vere valgeliblede liik) arvu suurenemine ning mõjud maksale, neerudele ja kopsudele. See reaktsioon, mida nimetatakse DRESS, võib tekkida mõned nädalad või kuud pärast viimase annuse manustamist.

- **närvipõletik**, mis võib põhjustada halvatust. Närvikahjustuste sümptomid on lihaskõrge, tuimus või torkiv tunne kätes või jalgades, teadvuse kadu või ärkamisraskused.
- **neerupõletik või probleemid neerudega**. Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded neerufunktsiooni näitajates või uurinikoguse vähenemine.
- **hormoone tootvate näärmete põletik** (eriti hüpofüüsi, neerupealiste ja kilpnäärme põletik), mis võib häirida nende näärmete tööd. Nähud ja sümptomid, mis viitavad sellele, et teie näärmed ei tööta korralikult, on peavalud, nägemise hägustumine või topeltnägemine, väsimus, seksuaalungi vähenemine, käitumismuutused.
- **diabeet** (sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane janu, oluliselt suurenenud eritatava uriini hulk, söögiisu tõus koos kehakaalu langusega, väsimus, uimasus, nõrkus, deprssiivsus, ärritatus ja üldine halb enesetunne) või **diabeetiline ketoatsidoos** (diabeedi poolt põhjustatud vere happesus).
- **lihaste põletik** nagu näiteks müokardiit (südamelihase põletik), müosiit (lihaspõletik) ja rabdomüolüüs (lihaste ja liigeste jäikus ning lihasspasmid). Nähud ja sümptomid võivad olla lihaskõrge, -jäikus, -nõrkus, valu rinnus või raske kurnatus.
- **silmapõletik**. Nähud ja sümptomid on silmade punetus, valu silmades, nägemismuutused või nägemise hägustumine.
- **hematofaagiline histiotsütoos**. Harvaesinev haigus, mille korral immuunsüsteem valmistab liiga palju muidu normaalseid infektsioonide vastu võitlevaid rakke, mida kutsutakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks. Sümptomitena võib esineda suurenenud maks ja/või põrn, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergelt tekkivad verevalumid, probleemid neerude ja südamega.

Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil esineb mis tahes nimetatud sümptom või teie sümptomid süvenevad. **Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida**. Arst võib teile raskemate sümptomite ärahoidmiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid, jätta vahele järgmise YERVOY annuse või üldse ravi YERVOYga lõpetada.

Pidage meeles, et need sümptomid võivad **mõnikord hilineda** ja tekkida nädalaid või kuid pärast viimase annuse manustamist. Enne ravi kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Ka ravi ajal võetakse teilt **vereproove**.

Rääkige sellest enne, kui teile YERVOYd manustatakse, oma arsti või õega

- kui teil on **autoimmuunhaigus** (seisund, kus keha ründab oma enda rakke);
- kui teil on või on varem esinenud **maksa krooniline viirusnakkus**, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- kui teil on **inimese immuunpuudulikkuse viirus** (HIV) või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- kui teil on varasemalt seoses kasvaja raviga esinenud tõsine naha kõrvaltoime;
- kui teil on olnud kopsupõletik.

Lapsed ja noorukid

YERVOYd ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Muud ravimid ja YERVOY

Rääkige sellest oma arstiga enne, kui teile YERVOYd manustatakse.

- kui te võtate ravimeid, mis vähendavad teie immuunsüsteemi toimimist, näiteks kortikosteroide. Need ravimid võivad häirida YERVOY toimet. Kui teid aga juba ravitakse YERVOYga, võib arst teile määrata kortikosteroidravi YERVOY kõrvaltoimete vähendamiseks.
- kui te võtate ravimeid, mis takistavad vere hüübimist (antikoagulandid). Need ravimid võivad suurendada mao või soole verejooksude riski, mis on YERVOY kõrvaltoime.
- kui teile on hiljuti määratud Zelboraf (vemurafeniib, melanoomi raviks kasutatav teine ravim). YERVOY kasutamisel pärast eelnevat vemurafeniibravi võib esineda suurem risk naha kõrvaltoimete tekkeks.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mistahes muid ravimeid.

Ärge võtke **ravi ajal teisi ravimeid**, kui te ei ole sellest enne oma arstile rääkinud. Esialgsel andmetel ei ole soovitatav kombineerida YERVOYd (ipilimumab) ja vemurafeniibi tingituna toksilisest toimest maksale.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga, **rääkige sellest oma arstile.**

Ärge kasutage YERVOYd, kui te olete rase, kui arst ei ole seda spetsiaalselt soovitanud. YERVOY toime rasedatele on teadmata, aga on võimalik, et toimeaine ipilimumab võib sünnimata last kahjustada.

- Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate te YERVOY-ravi ajal kasutama **tõhusat rasestumisvastast vahendit.**
- Kui te jääte YERVOY kasutamise ajal rasedaks, **rääkige sellest oma arstile.**

Ei ole teada, kas ipilimumab eritub rinnapiima. Kuid ipilimumabi oluline ülekandumine imikule rinnapiimaga ei ole tõenäoline ja toimet rinnaga toidetavale imikule ei eeldata. Küsige oma arstilt, kas te võite YERVOY-ravi ajal või pärast seda last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast YERVOY manustamist **ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, et te tunnete ennast hästi. Väsimus ja nõrkustunne on YERVOY tavalised kõrvaltoimed. See võib mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet.

YERVOY sisaldab naatriumi

Kui te olete madala naatriumisaldusega (soolasisaldusega) dieedil, **rääkige sellest** enne YERVOY manustamist **oma arstile.** Ravim sisaldab 2,3 mg naatriumi ühe milliliitri kontsentradi kohta.

3. Kuidas YERVOYd kasutada

Kuidas YERVOYd manustatakse

YERVOYd manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Ravimit manustatakse teile infusioonina (tilgutiga) veeni (intravenoosselt) 90 minuti vältel.

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga tehakse teile 90 minuti vältel infusioon iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel manustatakse nivolumabi sõltuvalt teile määratud annusest 30 või 60 minutit kestva infusioonina iga 2 nädala või 4 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui palju YERVOYd manustatakse

Soovitatav annus on 3 mg ipilimumabi kilogrammi kehakaalu kohta.

YERVOY kogus, mis teile manustatakse, arvutatakse teie kehakaalu põhjal. Sõltuvalt teie annusest lahjendatakse enne kasutamist kas osa või kogu YERVOY viaali sisu 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Vajaliku annuse saamiseks võib kuluda rohkem kui üks viaal.

Teile manustatakse YERVOYd iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Te võite märgata nahal uute haiguskollete ilmumist või olemasolevate laienemist, mis on YERVOY-ravi ajal ootuspärane. Arst manustab teile kokku 4 YERVOY annust, sõltuvalt teie ravi talutavusest.

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga nahavähi raviks on YERVOYsoovitav annus 3 mg ipilimumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel on nivolumabi soovitatav annus 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui teil jääb YERVOY annus saamata

On väga oluline, et käite kõikidel YERVOY manustamise visiitidel. Kui teil jääb üks visiit vahele, küsige oma arstilt, millal teile järgmine annus manustatakse.

Kui te lõpetate YERVOY kasutamise

Ravi lõpetamine võib peatada ravimi toime. Ärge lõpetage ravi YERVOYga, kui te ei ole seda arstiga arutanud.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravi või selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

YERVOY kasutamisel koos nivolumabiga manustatakse kõigepealt nivolumabi ja seejärel YERVOYd.

Palun lugege nivolumabi pakendi infolehest selle ravimi kasutamise kohta. Kui teil on selle ravimi kohta küsimusi, palun pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab neid teiega ja selgitab teile raviga kaasnevaid riske ja ravi kasulikkust.

Olge tähelepanelik oluliste põletikusümptomite suhtes

YERVOY toimib teie immuunsüsteemile ja võib teie keha eri osades **põletikku** põhjustada. Põletik võib teie keha tõsiselt kahjustada ja osad põletikulised seisundid võivad olla eluohtlikud.

Patsientidel, kellele manustati 3 mg/kg kohta ipilimumabi, on registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)

- söögiisu kadumine;
- kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine või halb enesetunne (iiveldus);
- nahalööve, sügelus;
- väsimus- või nõrkustunne, süstekoha reaktsioon, palavik.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.

Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest)

- kasvaja valu;
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu tõusu, ajupõhimikul paikneva hüpofüüsi alatalitus (hüpopituitarism) või põletik (hüpofüsiit);
- vedelikupuudus;
- segasus;

- närvikahjustused (mis põhjustavad valu, nõrkust ja krampe), pearinglus, peavalu;
- nägemise hägustumine, valu silmades;
- madal vererõhk, näo ja kaela ajutine punetus, tugev kuumahoog koos higistamise ja südame pekslemisega;
- õhupuudus (düspnoe), köha;
- verejooks kõhus või soolestikus, soolepõletik (koliit), kõhukinnisus, kõrvetised, kõhuvalu;
- maksatalitluse häired;
- teatud organi sisepinnal oleva limakesta põletik;
- naha põletik ja punetus, laikude teke nahal (vitiliigo), nõgestõbi (sügelev kublaline lööve), juuste väljalangemine või hõrenemine, ülemäärane higistamine öösel, naha kuivus;
- lihaste ja liigeste valu (artralgia), lihaskrambid;
- külmavärinad, energiapuudus, tursed (paistetused), valu;
- gripilaadne haigus;
- kehakaalu langus.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast)

- tõsine bakteriaalne verennakkus (sepsis, septiline šokk), aju või seljaaju põletik, kõhu ja soolestiku põletik, sooletikuseina põletik (mis põhjustab palavikku, oksendamist ja kõhuvalu), kuseteede nakkus, hingamisteede nakkus;
- kehas oleva kasvaja põhjustatud erinevad sümptomid nagu vere kõrge kaltsiumi- ja kolesteroolitase ja vere madal suhkrutase (paraneoplastiline sündroom);
- allergiline reaktsioon;
- neerupealiste (neerude peal paiknevad näärmed) hormoonide vähenenud eritumine, kilpnäärme ületalitlus, mis võib põhjustada südamepekslemist, higistamine ja kehakaalu kaotus, suguhormoone tootvate näärmete häired;
- neerupealiste alatalitlus, mis on põhjustatud hüpotaalamuse (aju osa) vähesest aktiivsusest;
- mitmed ainevahetuse tüsistused, mis tekivad pärast vähiravi ja millele on iseloomulik vere kõrge kaaliumi- ja fosfaaditase ja vere madal kaltsiumitase (tuumori lüüsi sündroom);
- vaimse tervise muutused, depressioon, sugutungu vähenemine;
- raske ja võimalik, et eluohtlik närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust või halvatust (Guillain-Barré sündroom), minestamine, kraniiaalnärvide põletik, ülemäärane vedeliku kogunemine ajus, raskused liigutuste koordineerimisel (ataksia), värisemine, lühiajalised tahtmatud lihaste kokkutõmbed, kõnelemisraskused;
- silmapõletik, mis põhjustab punetust või valu, verejooks silmas, iirise põletik, nägemise halvenemine, võõrkeha tunne silmades, paistes vesised silmad, silmade turse, silmalaukude põletik;
- kõrvalekalded või ebakorrapära südame löögisageduses;
- veresoonte põletik, veresoonte haigus, jäsemete verevarustuse vähenemine, madal vererõhk püsti seistes;
- tõsised hingamisraskused, vedeliku kogunemine kopsudesse, kopsupõletik, heinapalavik;
- soolte perforatsioon, peritoniit, peensoole põletik, soole või pankrease põletik (pankreatiit), maohaavand, söögitoru põletik, soolte ummistus;
- maksapuudulikkus, maksapõletik, maksa suurenemine, naha või silmade kollasus (ikterus);
- raske ja võimalik, et eluohtlik naha koorumine (epidermise toksiline nekrolüüs);
- lihaste põletik, mis põhjustab valu ja jäikust puusa- ja õlaliigestes, liigesevalu (artralgia);
- kilpnäärmepõletik, neerupõletik või kesknärvisüsteemipõletik;
- mitme organi põletik;
- skeletilihaste põletik;
- lihasnõrkus;
- neerupuudulikkus, neeruhaigus;
- menstruaatsiooni ärajäämine;
- mitme organi talitlushäired, ravimi manustamisega seotud reaktsioon;
- juuste värvuse muutus.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Harv (võib esineda kuni ühel patsiendil tuhandest)

- veresoonte (kõige sagedamini oimuarterite) põletikuline haigus;
- päraaku ja pärasooleseinapõletik (mille märgiks on verine väljaheide ja sage roojamisvajadus);
- nahahaigus, millele on iseloomulikud kuivad punased laigud, mida katavad nahalaastud (psoriaas);
- nahapõletik ja punetus (multiformne erüteem).
- tõsise nahareaktsiooni tüüp, mille korral lööbega kaasneb üks või mitu järgmistest nähtudest: palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (vere valgeliblede liik) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsule (reaktsioon, mida nimetatakse DRESS).

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest tuhandest):

- tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Lisaks registreeriti patsientidel, kellele kliinilistes uuringutes manustati teisi YERVOY annuseid kui 3 mg/kg kohta, järgmisi aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast) esinevaid kõrvaltoimeid:

- sümptomite triaad (meningism): kaela jäikus, ereda valguse talumatus ja peavalu, gripitaoline ebamugavustunne;
- südamelihase põletik, südamelihase nõrkus, vedeliku kogunemine südamepauna;
- maksapõletik või kõhunäärmepõletik, põletikuliste rakkude sõlmed erinevates organites;
- kõhukelmepõletik;
- valulikum naha kahjustused kätel ja jalgadel ja näol (nodoosne erüteem);
- hüpofüüsi ületalitlus;
- kõrvalkilpnäärne alatalitlus;
- silmapõletik, silmalihasepõletik;
- kuulmise nõrgenemine;
- halb verevarustus, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks või kahvatuks;
- käte ja jalgade kudede kahjustused, mis põhjustavad punetust, paistetust ja viltu.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud (esinemissagedus on teadmata):

- teatud tüüpi naha villtõbi (kutsutakse pemfigoidiks)
- seisund, mille korral immuunsüsteem valmistab liiga palju infektsioonide vastu võitlevaid rakke, mida kutsutakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks ning mis võivad tekitada erinevaid sümptomeid (kutsutakse hematofaagiliseks histiotsütoosiks)

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Muutused testitulemustes

YERVOY võib põhjustada muutusi laboriuuringute tulemustes. Esineda võivad järgmised muutused:

- punaste vereliblede (kannavad hapnikku), valgete vereliblede (olulised nakkustega võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu muutus;
- kõrvalekalded vere hormoonide ja maksaensüümide tasemes;
- kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemustes;
- kõrvalekalded vere kaltsiumi-, naatriumi-, fosfaadi- või kaaliumisisalduses;

- vere või valkude esinemine uriinis;
- vere ja teiste kehakudedede ebatavaliselt kõrge aluselisisus;
- neerud ei suuda verest normaalselt happeid eemaldada;
- teie oma keharakkude vastu suunatud antikehad veres.

Nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)

- kilpnäärme alatalitus (mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist);
- söögiisu kadumine;
- peavalu;
- õhupuudus (düspnoe);
- soolepõletik (koliit), kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine või süda paha (iiveldus), kõhuvalu;
- nahalööve, mõnikord koos villidega, sügelus;
- valu liigestes (artralgia);
- väsimus- või nõrkustunne, palavik.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.**

Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest)

- tõsine kopsupõletik (pneumoonia), ülemiste hingamisteede infektsioonid;
- eosinofiilide (teatud tüüpi valgete vereliblede) arvu suurenemine;
- allergiline reaktsioon, ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- neerupealiste (neerude peal paiknevad näärmel) hormoonide vähenenud eritumine, ajupõhimikul paikneva hüpopfüüsi vaegtalitus (hüpopituitarism) või põletik (hüpopfüüsiit), kilpnäärme ületalitus (mis võib põhjustada kiiret südametegevust, higistamist ja kehakaalu langust), kilpnäärme põletik, kilpnäärme turse;
- vedelikupuudus;
- maksapõletik;
- närvipõletik (mis põhjustab tuimust, nõrkust, kihelust või põletavat valu kätes või jalgades), pearinglus;
- silmapõletik, mis põhjustab valu ja punetust, hägus nägemine;
- kiire südame löögisagedus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- kopsupõletik (pneumooniit, mida iseloomustab köhimine ja hingamisraskus), verehüübed, köha;
- haavandid suus ja külmavillid (stomatiit), kõhunäärmepõletik (pankreatiit), kõhukinnisus, suukuivus;
- nahavärvuse muutus laiguti (vitiliigo), kuiv nahk, nahapunetus, ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine, nõgestõbi (sügelev lööve);
- valu lihastes ja luudes (lihas-skeletivalu);
- neerupuudulikkus (sealhulgas järsku tekkiv neerutalitluse langus);
- tursed (paistetused), valu.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.**

Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast)

- bronhiit;
- kroonilised haigused, mis on seotud põletikurakkude kuhjumisega erinevates organites ja kudedes, kõige sagedamini kopsudes (sarkoidoos);
- suhkurtõve tagajärjel esinev vere happesus (diabeetiline ketoatsidoos), suhkurtõbi;
- ajutine närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillain-Barré sündroom); närvikahjustus, mis põhjustab tuimust ja nõrkust (polüneuropaatia); närvipõletik; rippuv jalalaba (pindluunarvi halvatus), keha iseenda ründamisest tingitud närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, kihelust või põletavat valu (autoimmuunne neuropaatia);

- aju põletik;
- südamerütmi või südame löögisageduse muutused, südame rütmihäired, südamelihase põletik;
- vedelik kopsude ümber;
- soolemulgustus, maopõletik (gastriit), kaksteistsõrmikuhaavand;
- nahahaigus, millele on iseloomulikud kuivad punased laigud, mida katavad nahalaastud (psoriaas);
- krooniline liigesehaigus (spondüloartropaatia); haigus, mille korral immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad niisutavat eritist, näiteks pisaraid ja sülge (Sjögreni sündroom), liigeste põletik (artroos), lihaste valu, hellus või nõrkus, mida ei põhjusta kehaline koormus (müopaatia), lihaste põletik (müosiit), lihaste ja liigeste jäikus, lihasspasmid (rabdomüolüüs);
- neerupõletik;
- valu rindkeres.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Harv (võib esineda kuni ühel patsiendil tuhandest)

- raske ja võib lõppeda surmaga naha mahakoorumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom).

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Analüüsitulemuste muutused

YERVOY võib põhjustada muutusi teie arsti poolt tehtavate analüüside tulemustes. Esineda võivad järgmised muutused:

- punaste vereliblede (kannavad hapnikku), valgete vereliblede (olulised nakkustega võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu muutus;
- kõrvalekalded vere hormoonide ja maksaensüümide tasemes;
- kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemustes;
- kõrvalekalded vere kaltsiumi-, naatriumi-, fosfaadi- või kaaliumisisalduses;
- vere või valkude esinemine uriinis;
- vere ja teiste kehakudedes ebatavaliselt kõrge aluselisisus;
- neerud ei suuda verest normaalselt happeid eemaldada;
- teie oma keharakkude vastu suunatud antikehad veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arstiga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud **V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas YERVOYd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP või Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata osa selle korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida YERVOY sisaldab

- Toimeaine on ipilimumab.
Iga ml kontsentrati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga 10 ml viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- Abiained on tris-vesinikkloriid, naatriumkloriid (vt lõik 2 "YERVOY sisaldab naatriumi"), mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

Kuidas YERVOY välja näeb ja pakendi sisu

YERVOY infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane, mis võib sisaldada kerget (väheseid) tahkeid osakesi.

Ravimit müüakse pakendites, mis sisaldavad kas ühte 10-ml klaasviaali või ühte 40-ml klaasviaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: 36 1 9206 550

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Lahuse peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal, järgides head laboratoorset tava ja pöörates erilist tähelepanu aseptilistele nõuetele.

Annuse arvutamine:

Patsiendile **välja kirjutatud annus** on antud mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatava annuse alusel tuleb arvutada manustatav üldannus. Patsiendi üldannuse jaoks võib vaja minna rohkem kui üks vial YERVOY kontsentrati.

- Iga 10-ml vial YERVOY kontsentrati sisaldab 50 mg ipilimumabi; iga 40 ml vial sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- **Ipilimumabi üldannus** milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja soovitatava annuse (mg/kg) korrutisega.
- Manustatava annuse valmistamiseks kuluv **YERVOY kontsentradi maht** (ml) võrdub üldannuse (mg) ja 5 jagatisega (YERVOY kontsentradi kontsentratsioon on 5 mg/ml).

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb **tähelepanu pöörata aseptiliste tingimuste tagamisele.**

YERVOYd võib intravenoosselt manustada kas:

- **ilma lahjendamata**, pärast lahuse ülekandmist infusioonikotti või –pudelisse, kasutades sobivat steriilset süstalt või
- pärast kontsentradi lahjendamist kuni 5 korda suurema mahuni võrreldes algse mahuga (kuni 4 osa lahjendusvedelikku 1 osa kontsentradi kohta). Lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 1-4 mg/ml. YERVOY kontsentradi lahjendamiseks võib kasutada kas:
 - 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või
 - 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

1. ETAPP

- Lasta vajalikul arvil YERVOY vialidel umbes 5 minutit toatemperatuuril seista.
- Kontrollida YERVOY kontsentrati tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. YERVOY kontsentrati on selge kuni kergelt opalescentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi. Lahust mitte kasutada, kui selles on näha ebataoliselt palju tahkeid osakesi või esineb värvimuutus.
- Tõmmake vajalik kogus YERVOY kontsentrati sobivasse steriilsesse süstlasse.

2. ETAPP

- Kandke kontsentrati steriilsesse, vakumeeritud klaaspudelisse või infusioonikotti (PVC või mitte-PVC).
- Näidustuse korral lahjendage kontsentrati vajaliku mahuni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise lihtsustamiseks võib kontsentradi ka otse kanda eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikus koguses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage infusioonilahust õrnalt käes pöörates.

Manustamine:

YERVOY infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina. YERVOY infusioonilahust tuleb manustada intravenoosselt **90 minuti vältel.**

YERVOY infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt teiste ainetega. YERVOY infundeerimiseks tuleb kasutada eraldi voolikut.

Kasutada infusioonikomplekti ja infusioonisüsteemi kuuluvat steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pööri suurus 0,2-1,2 µm).

YERVOY infusioonilahuse manustamiseks sobivad:

- PVC infusioonikomplektid,

- polüettersulfoonist (0,2-1,2 µm) ja nailonist (0,2 µm) infusioonisüsteemi kuuluvad filtrid.

Pärast infundeerimist loputada voolik 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Säilitustingimused ja kõlblikusaeg

Avamata viaal

YERVOYd tuleb **hoida külmkapis** (2°C...8°C). Viaale tuleb hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna. YERVOYd ei tohi hoida sügavkülmas.

Ärge kasutage YERVOYd pärast kõlblikusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP või Kõlblik kuni. Kõlblikusaeg viitab kuu viimasele päevale.

YERVOY infusioonilahus

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb avatud ravim **infundeerida või lahjendada ja infundeerida otsekohe**. Lahjendamata või lahjendatud kontsentradi (1-4 mg/ml) keemiline ja füüsikaline kasutamistabiilsus püsib toatemperatuuril (20°C...25°C) või külmkapis (2°C...8°C) 24 tundi. Kui infusioonilahust (lahjendamata või lahjendatud kujul) ei kasutata otsekohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi kas külmkapis (2°C...8°C) või toatemperatuuril (20°C...25°C). Kasutusvalmis lahuse pikemat aega ja teistes tingimustes säilitamise eest vastutab kasutaja.

Hävitamine:

Kasutamata infusioonilahust mitte säilitada ega uuesti kasutada. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.