

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 5 mg ipilimumaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 50 mg ipilimumaba.
Jedna bočica od 40 ml sadrži 200 mg ipilimumaba.

Ipilimumab je potpuno ljudsko anti-CTLA-4 monoklonsko protutijelo (IgG1 κ) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml koncentrata sadrži 0,1 mmol natrija, što odgovara 2,30 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati nekoliko (malu količinu) čestica, ima pH 7,0 i osmolarnost 260-300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

YERVOY je u monoterapiji indiciran za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi 12 i više godina (vidjeti dio 4.4).

YERVOY je u kombinaciji s nivolumabom indiciran za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih bolesnika.

U odnosu na monoterapiju nivolumabom, produljenje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) uz liječenje kombinacijom nivolumaba i ipilimumaba ustanovljeno je samo u bolesnika s niskom razinom tumorske ekspresije PD L1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju karcinoma.

Doziranje

YERVOY u monoterapiji

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Preporučeni uvodni režim liječenja lijekom YERVOY se sastoji od intravenske primjene doze od 3 mg/kg u trajanju infuzije od 90 minuta svaka 3 tjedna do ukupno 4 doze. Bolesnici trebaju primiti cijeli uvodni režim (4 doze) ukoliko ga podnose, bez obzira na pojavu novih lezija ili rast postojećih. Procjenu tumorskog odgovora treba napraviti tek nakon završetka uvodne terapije.

YERVOY u kombinaciji s nivolumabom

Preporučena doza je 3 mg/kg ipilimumaba u kombinaciji s 1 mg/kg nivolumaba a primjenjuje se intravenski svaka 3 tjedna za prve 4 doze. Nakon toga slijedi druga faza, u kojoj se nivolumab u monoterapiji primjenjuje intravenski bilo 240 mg svaka 2 tjedna, **ili** u dozi od 480 mg svaka 4 tjedna kao što je prikazano u tablici 1. Za fazu monoterapije prva doza nivolumaba treba biti primjenjena:

- 3 tjedna nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje 240 mg svaka 2 tjedna; ili
- 6 tjedana nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje 480 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 1: Preporučeno doziranje i vrijeme infuzije za intravensku primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom

	Faza kombinirane terapije, svaka 3 tjedna za 4 ciklusa doziranja	Faza monoterapije
Nivolumab	1 mg/kg tijekom 30 minuta	240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta
Ipilimumab	3 mg/kg tijekom 90 minuta	-

Liječenje lijekom YERVOY u kombinaciji s nivolumabom, treba nastaviti sve dok postoji klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više ne podnosi liječenje. Primijećeni su netipični odgovori (tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili male nove lezije unutar prvih nekoliko mjeseci, nakon čega se tumor smanjuje). Preporučuje se nastaviti liječenje lijekom YERVOY u kombinaciji s nivolumabom u klinički stabilnih bolesnika s početnim znakovima progresije bolesti dok se progresija bolesti ne potvrdi.

Pretrage jetrene funkcije i pregled funkcije štitne žlijezde treba napraviti na početku i prije svake doze lijeka YERVOY. Uz to, mora se ispitati svaki znak ili simptom imunološki uzrokovanih nuspojava za vrijeme liječenja lijekom YERVOY, uključujući proljev i kolitis (vidjeti tablice 2A, 2B i dio 4.4).

Djeca mlađa od 12 godina

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka YERVOY u djece i adolescenata mlađih od 12 godina nisu ustanovljene.

Trajni prekid liječenja ili odgađanje primjene doza

Liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava može zahtijevati odgađanje primjene doze ili trajni prekid terapije lijekom YERVOY te uvođenje visokih doza sistemskih kortikosteroida. U nekim se slučajevima može razmotriti dodavanje druge imunosupresivne terapije (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se povećavati niti smanjivati dozu. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka.

Smjernice za trajni prekid ili odgađanje primjene doza opisane su u tablicama 2A i 2B za YERVOY u monoterapiji i u tablici 2C za YERVOY u kombinaciji s nivolumabom ili primjena u drugoj fazi liječenja (nivolumab u monoterapiji) nakon kombiniranog liječenja. Detaljne smjernice za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 2A Kada trajno prekinuti primjenu lijeka YERVOY u monoterapiji	
Trajno prekinite primjenu lijeka YERVOY u bolesnika sa sljedećim nuspojavama. Za zbrinjavanje tih nuspojava može biti potreba i terapija visokim dozama sistemskih kortikosteroida ukoliko se dokaže ili postoji sumnja da su nuspojave imunološki uzrokovane (vidjeti dio 4.4 za detaljne smjernice o liječenju).	
<u>Teške ili životno opasne nuspojave</u>	NCI-CTCAE v4 stupanj^a
Probavni sustav: Teški simptomi (bol u abdomenu, jaki proljev ili značajna promjena broja stolica, krv u stolici, gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalna perforacija)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ proljev ili kolitis 3. ili 4. stupnja
Jetra: Jako povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina ili simptomi hepatotoksičnosti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Povišenje vrijednosti AST,ALT 2.stupnja ili ukupnog bilirubina
Koža: Životno opasan kožni osip (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu) ili jaki, prošireni svrbež koji ometa bolesnika u svakodnevnim aktivnostima ili zahtijeva liječničku intervenciju	<ul style="list-style-type: none"> ▪ osip 4. stupnja ili svrbež 3. stupnja
Živčani sustav: Pojava ili pogoršanje teške motoričke ili senzoričke neuropatije	<ul style="list-style-type: none"> ▪ motorička ili senzorna neuropatija 3. ili 4. stupnja
Drugi organski sustavi^b: (npr. nefritis, pneumonitis, pankreatitis, neinfektivni miokarditis)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja^c ▪ \geq imunološki uzrokovani poremećaji oka 2. stupnja koji NE odgovaraju na topikalnu imunosupresivnu terapiju

^a Stupnjevi toksičnosti su u skladu s zajedničim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*)- Verzija .4,0 (NCI-CTCAE v4).

^b Svaka druga nuspojava za koju postoji dokaz ili sumnja da je imunološki uzrokovana mora se stupnjevat prema CTCAE. Odluka o prekidu primjene lijeka YERVOY treba se temeljiti na težini nuspojave.

^c Bolesnici s teškom (3. ili 4. stupnja) endokrinopatijom koja se kontrolira hormonskom nadomjesnom terapijom mogu ostati na terapiji.

Tablica 2B Kada odgoditi primjenu doze lijeka YERVOY u monoterapiji	
Odgodite primjenu doze^a lijeka YERVOY u bolesnika sa sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama. Vidjeti dio 4.4 za detaljne smjernice za liječenje nuspojava.	
<u>Blage do umjerene imunološki uzrokovane nuspojave</u>	Djelovanje
Probavni sustav: Umjereni proljev ili kolitis koji se ne kontrolira lijekovima ili koji traje (5-7 dana) ili se ponavlja	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odgodite primjenu sljedeće doze sve dok se težina nuspojava ne smanji na 1. stupanj ili 0. stupanj (ili povrati na početno stanje). 2. Ukoliko se nuspojava povuče, nastavite terapiju.^d 3. Ukoliko se nuspojava nije povukla, nemojte primijeniti sljedeću dozu sve do nestanka nuspojave, a potom nastavite liječenje.^d 4. Prekinite primjenu lijeka YERVOY ukoliko se težina nuspojave ne smanji na 1. ili 0. stupanj ili do povratka na početno stanje.
Jetra: Povišenje vrijednosti AST,ALT 2.stupnja ili ukupnog bilirubina	
Koža: Umjereni do teški (3. stupanj) ^b kožni osip ili (2. stupanj) prošireni/intenzivni svrbež bez obzira na uzrok	
Endokrini poremećaji: Teške nuspojave koje zahvaćaju endokrine žlijezde, kao što su hipofizitis i tireoiditis, koje se ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati zamjenskom hormonskom terapijom ili visokim dozama imunosupresivne terapije	
Živčani sustav: Umjereni (2. stupnja) ^b neobjašnjiva motorička neuropatija, mišićna slabost ili senzorna neuropatija (traje dulje od 4 dana)	
Druge umjerene nuspojave^c	

^a Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka YERVOY.

^b Stupnjevi toksičnosti prikazani su u skladu s zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak Verzija .4,0 (NCI-CTCAE v4).

^c Sve nuspojave drugih organskih sustava koje se smatraju imunološki uzrokovane trebaju se stupnjevati u skladu s CTCAE. Odluka o odgađanju primjene doze treba se temeljiti na težini nuspojave.

^d Do primjene sve 4 doze ili 16 tjedana nakon prve doze, ovisno o tome što prije nastupi.

Tablica 2C: Preporučene modifikacije liječenja za YERVOY u kombinaciji s nivolumabom ili primjena u drugoj fazi liječenja (nivolumab u monoterapiji) nakon kombiniranog liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan kolitis	Proljev ili kolitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno.
	Proljev ili kolitis 3 ili 4 stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan hepatitis	Povišenje razina aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se laboratorijske vrijednosti ne vrate na početne i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Povišenje razina AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povišenje razine kreatinina 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se razina kreatinina ne vrati na početnu vrijednost i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Povišenje razine kreatinina 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovane endokrinopatije	Simptomatska hipotireoza, hipertireoza, hipofizitis 2. ili 3. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupnja Dijabetes 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima (ako je ono potrebno za liječenje simptoma akutne upale). Liječenje treba nastaviti uz hormonsku nadomjesnu terapiju, pod uvjetom da nema nikakvih simptoma.
	Hipotireoza 4. stupnja Hipertireoza 4. stupnja Hipofizitis 4. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 3. ili 4. stupnja Dijabetes 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovane kožne nuspojave	Osip 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Osip 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje

Tablica 2C: Preporučene modifikacije liječenja za YERVOY u kombinaciji s nivolumabom ili primjena u drugoj fazi liječenja (nivolumab u monoterapiji) nakon kombiniranog liječenja

	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4)
	3. stupnja (prvi nastup)	Odgoditi primjenu doze(a)
	Miokarditis 3. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave	4. stupnja ili rekurentna nuspojava 3. stupnja; nuspojava 2. ili 3. stupnja koja ne prolazi unatoč modifikacijama liječenja; nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan	Trajno prekinuti liječenje

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4).

^a Preporuka za primjenu hormonske nadomjesne terapije navedena je u dijelu 4.4.

Liječenje lijekom YERVOY ili lijekom YERVOY u kombinaciji s nivolumabom potrebno je trajno prekinuti u slučaju:

- nuspojava 4. stupnja ili rekurentnih nuspojave 3. stupnja;
- nuspojava 2. ili 3. stupnja koje ne prolaze unatoč zbrinjavanju.

Kada se YERVOY primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom, ako se odgodi primjena jednog od tih dvaju lijekova, treba odgoditi i primjenu drugog lijeka. Ako se nakon odgode nastavi s primjenom, liječenje se može nastaviti ili kombiniranom terapijom ili nivolumabom u monoterapiji, ovisno o procjeni za pojedinog bolesnika.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka YERVOY u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Dostupni su vrlo ograničeni podaci. YERVOY se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Starije osobe

Općenito nisu zabilježene razlike u djelotvornosti i sigurnosti primjene između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina). U ove populacije nije potrebno posebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka YERVOY nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, nije potrebno posebno prilagođavati dozu u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka YERVOY nisu ispitane u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. S obzirom na rezultate populacijske farmakokinetike, nije potrebno posebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). YERVOY se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s početnom razinom transaminaza $\geq 5 \times$ GGN ili početnom razinom bilirubina $> 3 \times$ GGN (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Yervoy je namijenjen za intravensku primjenu. Preporučeno trajanje infuzije je 90 minuta.

YERVOY se može primjenjivati u venu bez razrjeđivanja ili se može razrijediti pomoću otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) do koncentracije između 1 i 4 mg/ml.

YERVOY se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili injekcija u bolusu.

Kod primjene u kombinaciji s nivolumabom, najprije treba primijeniti nivolumab, a zatim istoga dana i YERVOY. Za svaku infuziju moraju se upotrijebiti zasebne infuzijske vrećice i filtri.

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kada se ipilimumab primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom, prije početka liječenja potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem nivolumabom, molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab. Većina imunološki uzrokovanih nuspojava poboljšala se ili povukla uz odgovarajuće liječenje, uključujući uvođenje kortikosteroida i modifikacije liječenja (vidjeti dio 4.2). Imunološki uzrokovane nuspojave pojavljivale su se učestalije kada je nivolumab primjenjivan u kombinaciji s ipilimumabom u usporedbi s nivolumabom u monoterapiji.

Kod kombinirane terapije prijavljene su i srčani i plućni štetni događaji uključujući plućnu emboliju. Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati zbog moguće pojave srčanih i plućnih nuspojava, kao i kliničkih znakova, simptoma i odstupanja u laboratorijskim nalazima koji upućuju na poremećaje elektrolita i dehidraciju, prije i povremeno tijekom liječenja. Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom mora se prestati primjenjivati u slučaju po život opasnih ili rekurentnih teških srčanih i plućnih nuspojava.

Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati (najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze) jer kod primjene ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom nuspojava može nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom ili nakon prekida terapije.

Imunološki uzrokovane nuspojave

Ipilimumab je povezan s upalnim nuspojavama koje su posljedica pojačane ili pretjerane imunološke aktivnosti (imunološki uzrokovane nuspojave), koja je najvjerojatnije povezana s njegovim mehanizmom djelovanja. Imunološki uzrokovane nuspojave, koje mogu biti teške ili životno opasne, mogu zahvatiti probavni sustav, jetru, kožu, živčani sustav, endokrine žlijezde i druge organske sustave. Dok je većina imunološki uzrokovanih nuspojava nastala tijekom razdoblja uvodne terapije, zabilježen je i nastup mjesecima nakon posljednje doze lijeka ipilimumab. Osim ako nije utvrđen drugi uzrok, proljev, učestalija stolica, krvava stolica, povišene vrijednosti jetrenih funkcijskih testova, osip i endokrinopatija moraju se smatrati posljedicom upale povezane s lijekom ipilimumab. Potrebno je rano postaviti dijagnozu i uvesti odgovarajuće liječenje kako bi se minimalizirale životno opasne komplikacije.

Za liječenje teških imunološki uzrokovanih nuspojava mogu biti potrebne visoke doze sistemskih kortikosteroida s dodatnom imunosupresivnom terapijom ili bez nje.

Niže su opisane posebne smjernice za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava lijeka ipilimumab u monoterapiji i u kombinaciji s nivolumabom.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i primijeniti kortikosteroide. Ako se za liječenje nuspojave koja je posljedica kombinirane terapije primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova se doza mora smanjivati postupno tijekom najmanje 1 mjeseca nakon poboljšanja. Naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja ili ponovne pojave nuspojave. Imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide treba uvesti ako nastupi pogoršanje ili ako ne nastupi poboljšanje unatoč primjeni kortikosteroida.

Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugog imunosupresivnog lijeka. Bolesnicima koji primaju imunosupresivnu terapiju treba profilaktički davati antibiotike radi sprječavanja oportunističkih infekcija.

Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje teške imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi kao i u slučaju svake po život opasne imunološki uzrokovane nuspojave.

Imunološki uzrokovane nuspojave probavnog sustava

Ipilimumab u monoterapiji

Ipilimumab je povezan s ozbiljnim imunološki uzrokovanim nuspojavama probavnog sustava. U kliničkim su ispitivanjima zabilježeni smrtni slučajevi zbog gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u fazi 3 ispitivanja liječenja uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma (MDX010-20, vidjeti dio 5.1), medijan vremena od početka liječenja do nastupa teških ili smrtonosnih (3.-5. stupnja) imunološki uzrokovanih nuspojava probavnog sustava iznosio je 8 tjedana (raspon 5 do 13 tjedana). Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, nuspojave su se povukle (definirano kao poboljšanje do blage [1. stupnja] ili manje ili do početnog stanja) u većini slučajeva (90%), uz medijan vremena od nastanka do povlačenja od 4 tjedna (raspon 0,6 do 22 tjedna).

Bolesnici se moraju nadzirati zbog znakova i simptoma probavnog sustava koji bi mogli ukazivati na imunološki uzrokovan kolitis ili gastrointestinalnu perforaciju. Klinička slika može uključivati proljev, povećanu učestalost stolice, bol u abdomenu ili hematoheziju, s vrućicom ili bez nje. Proljev ili kolitis koji nastanu nakon uvođenja terapije ipilimumabom moraju se hitno ispitati kako bi se isključili infektivni ili drugi uzroci. U kliničkim ispitivanjima, imunološki uzrokovan kolitis bio je povezan s dokazanom upalom sluznice, s ulceracijama ili bez njih, i limfocitnom ili neutrofilnom infiltracijom.

Preporučeno liječenje proljeva ili kolitisa temelji se na težini simptoma (klasifikacija težine prema NCI-CTCAE v.4). Bolesnici s blagim do umjerenim (1. ili 2. stupanj) proljevom (povećana učestalost do 6 stolica na dan) ili sumnjom na blagi do umjereni kolitis (npr. bol u abdomenu ili krv u stolici) mogu i dalje primati ipilimumab. Savjetuju se simptomatsko liječenje (npr. loperamid, nadoknada tekućine) i strogi nadzor. Ukoliko se blagi do umjereni simptomi ponavljaju ili traju dulje od 5-7 dana, potrebno je odgoditi primjenu planirane doze ipilimumaba i započeti s kortikosteroidnom terapijom (npr. prednizon 1 mg/kg kroz usta jedanput na dan ili ekvivalenta terapija). Ukoliko se simptomi poboljšaju na 0.-1. stupanj ili vrate na početno stanje, može se nastaviti s primjenom ipilimumaba (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s teškim (3. ili 4. stupanj) proljevom ili kolitisom (vidjeti dio 4.2) primjena ipilimumaba mora se trajno prekinuti i odmah započeti s intravenskom terapijom visokim dozama sistemskih kortikosteroida. (U kliničkim ispitivanjima koristio se metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg/dan). Nakon što proljev i drugi simptomi budu pod kontrolom, kortikoidnu terapiju treba postupno smanjivati na temelju kliničke procjene. U kliničkim je ispitivanjima brzo smanjenje doza (u razdoblju < 1 mjeseca) u nekih bolesnika dovelo do ponovne pojave proljeva ili kolitisa. Bolesnici se moraju pregledati na znakove gastrointestinalne perforacije ili peritonitisa.

Iskustvo u liječenju proljeva ili kolitisa refraktornih na kortikosteroide u kliničkim ispitivanjima je ograničeno. Međutim, može se razmotriti dodavanje alternativnog imunosupresivnog lijeka kortikosteroidnom režimu. U kliničkim se ispitivanjima dodavala jednokratna doza infliksimaba od 5 mg/kg, osim u slučaju kontraindikacije. Infliksimab se ne smije primjenjivati ukoliko se sumnja na gastrointestinalnu perforaciju ili na sepsu (vidi Sažetak opisa svojstava lijeka za infliksimab).

Imunološki uzrokovan kolitis

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom primijećeni su težak proljev ili kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave proljeva i dodatnih simptoma kolitisa, poput boli u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici. Potrebno je isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

Proljev ili kolitis 3. stupnja, primijećeni kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom zahtjeva trajan prekid liječenja i uvođenje kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom. Ako proljev ili kolitis perzistiraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom primijećeni su teški pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa, poput radiografskih promjena (npr. fokalnih zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljastih infiltrata), dispneje i hipoksije. Moraju se isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju (simptomatskog) pneumonitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovana hepatotoksičnost

Ipilimumab u monoterapiji

Ipilimumab je povezan s ozbiljnom imunološki uzrokovanom hepatotoksičnošću. U kliničkim je ispitivanjima zabilježeno zatajenje jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u MDX010-20, vrijeme od početka liječenja do nastupa umjerene do teške ili smrtonosne (2.-5. stupanj) imunološki uzrokovane hepatotoksičnosti iznosilo je od 3 do 9 tjedana. Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, vrijeme do povlačenja hepatotoksičnosti iznosilo je od 0,7 do 2 tjedana.

Jetrene transaminaze i bilirubin moraju se odrediti prije svake doze ipilimumaba, jer rane laboratorijske promjene mogu ukazivati na imunološki uzrokovan hepatitis (vidjeti dio 4.2). Povišene vrijednosti LFT (engl. *Liver Function Tests*) mogu nastati i kad klinički simptomi nisu prisutni. Povišene vrijednosti AST i ALT ili ukupnog bilirubina potrebno je procijeniti kako bi se isključili drugi uzroci oštećenja jetre, uključujući infekcije, napredovanje tumora ili istodobno primijenjene lijekove, te ih pratiti do potpunog nestanka. Biopsijom jetre bolesnika s imunološki uzrokovanom hepatotoksičnošću dokazala se akutna upala (neutrofili, limfociti i makrofagi).

U bolesnika s povišenjem transaminaza ili ukupnog bilirubina stupnja 2 treba odgoditi primjenu planirane doze ipilimumaba i pratiti LFT do potpunog povlačenja. Nakon poboljšanja može se nastaviti s liječenjem ipilimumabom (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s povišenjem transaminaza ili ukupnog bilirubina stupnja 3 ili 4, liječenje se mora trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2) te je potrebno odmah uvesti intravensku sistemsku terapiju visokim dozama kortikosteroida (npr. metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg na dan ili ekvivalentna terapija). U takvih se bolesnika razine LFT moraju nadzirati do povratka na normalne vrijednosti. Kad se jednom simptom povuku, a vrijednosti LFT pokazuju održano poboljšanje ili se vrate na početnu vrijednost, može se započeti s postupnim smanjenjem doze kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Kortikosteroidi se moraju postupno smanjivati tijekom najmanje 1 mjeseca. Povišenje vrijednosti LFT tijekom tog razdoblja može se riješiti povećanjem doze kortikosteroida ili sporijim smanjivanjem doze.

U bolesnika sa značajno povišenim LFT koja ne odgovara na terapiju kortikosteroidima može se razmotriti dodavanje alternativnog imunosupresivnog lijeka kortikosteroidnom režimu. U kliničkim se ispitivanjima mofetilmikofenolat primjenjivao u bolesnika u kojih nije bilo odgovora na kortikosteroidnu terapiju ili koji su imali povišenu vrijednost LFT tijekom smanjivanja doze kortikosteroida koja nije odgovarala na povećanje doze kortikosteroida (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za mofetilmikofenolat).

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom primijećen je težak hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa, poput povišenih razina transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom. Ako povišenja tih laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

Potreban je oprez kada se primjena ipilimumaba ili ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom razmatra u bolesnika koji su već doživjeli tešku ili po život opasnu nuspojavu na koži tijekom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimuliraju imunost sustav.

Ipilimumab u monoterapiji

Ipilimumab se povezuje s ozbiljnim kožnim nuspojavama koje mogu biti imunološki uzrokovane. Zabilježeni su rijetki slučajevi toksične epidermalne nekrolize (TEN) (uključujući Stevens-Johnson-ov sindrom) od kojih neki i sa smrtnim ishodom. Rijetki slučajevi reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) su također zabilježeni u kliničkim ispitivanjima i tijekom uporabe nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

DRESS se očituje kao osip s eozinofilijom povezan s jednom ili više sljedećih karakteristika: vrućicom, limfadenopatijom, edemom lica, te uključuje unutarnje organe (jetra, bubrezi, pluća). DRESS može biti karakteriziran s dugom latencijom (dva do osam tjedana) između izloženosti lijeku i pojave bolesti.

Osip i svrbež izazvani ipilimumabom pretežno su bili blagi do umjereni (1. ili 2. stupnja) i odgovarali su na simptomatsku terapiju. U bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u ispitivanju MDX010-20, medijan vremena od početka liječenja do pojave umjerenih do teških ili smrtonosnih (2.-5. stupnja) kožnih nuspojava iznosio je 3 tjedna (raspon, 0,9-16 tjedana). Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, nuspojave su se povukle u većini slučajeva (87%) uz srednje vrijeme od početka do nestanka od 5 tjedana (raspon, 0.6 do 29 tjedana).

Osip i svrbež izazvane ipilimumabom treba liječiti s obzirom na njihovu težinu. Bolesnici s blagim do umjerenim (1. ili 2. stupanj) osipom mogu nastaviti uzimati terapiju ipilimumabom uz simptomatsko liječenje (npr. antihistaminici). U slučaju blagog do umjerenog osipa ili blagog svrbeža koji uporno traju 1 do 2 tjedna i ne poboljšavaju se uz primjenu topikalnih kortikosteroida potrebno je započeti terapiju oralnim kortikosteroidima (npr. prednizonom u dozi od 1 mg/kg jedanput na dan ili ekvivalentna terapija).

U bolesnika s teškim (3. stupanj) osipom treba odgoditi primjenu planirane doze ipilimumaba. Ukoliko se početni simptomi poboljšavaju, tj. postanu blagi (1. stupnja) ili se povuku, terapija ipilimumabom može se nastaviti (vidjeti dio 4.2).

Primjena ipilimumaba mora se trajno obustaviti u bolesnika s vrlo teškim (4. stupanj) osipom ili teškim (3. stupanj) svrbežom (vidjeti dio 4.2) te se odmah mora započeti sa sistemskom intravenskom terapijom visokim dozama kortikosteroida (npr. metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg na dan). Kad osip ili svrbež budu pod kontrolom, može se početi s postupnim smanjenjem doze kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Smanjenje doze mora trajati najmanje 1 mjesec.

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom, u kombinaciji s nivolumabom primijećen je težak osip (vidjeti dio 4.8). Primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom potrebno je odgoditi u slučaju osipa 3. stupnja te prekinuti u slučaju osipa 4. stupnja. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona.

Primijećeni su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako se pojave simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom treba prekinuti, a bolesnika uputiti u specijaliziranu jedinicu na procjenu i liječenje. Ako bolesnik razvije SJS li TEN,, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom treba trajno prekinuti, (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovane nuspojave živčanog sustava

Ipilimumab u monoterapiji

Ipilimumab se povezuje s ozbiljnim imunološki uzrokovanim nuspojavama živčanog sustava. U kliničkim je ispitivanjima zabilježen Guillain-Barréov sindrom sa smrtnim ishodom. Zabilježeni su i simptomi slični miasteniji gravis (vidjeti dio 4.8). Bolesnici mogu imati znakove mišićne slabosti. Može nastupiti i senzorna neuropatija.

Neobjašnjiva motorička neuropatija, mišićna slabost ili senzorna neuropatija koje traju > 4 dana moraju se ispitati i moraju se isključiti neupalni uzroci poput napredovanja bolesti, infekcije, metaboličkog sindroma i istodobno primijenjenih lijekova. Kod bolesnika s umjerenom (2. stupanj) neuropatijom (motoričkom sa senzoričkom ili bez nje) vjerojatno povezanom s ipilimumabom primjena planirane doze mora se odgoditi. Ukoliko se neurološki simptomi povuku do stanja na početku liječenja, bolesnik može nastaviti uzimati ipilimumab (vidjeti dio 4.2).

Primjena ipilimumaba mora se trajno prekinuti u bolesnika s teškom (3. ili 4. stupnja) senzornom neuropatijom za koju se vjeruje da je povezana s ipilimumabom (vidjeti dio 4.2). Bolesnici se moraju liječiti u skladu s bolničkim smjericama za liječenje senzoričke neuropatije i odmah je potrebno uvesti intravenske kortikosteroide (npr. metilprednizolon u dozi 2 mg/kg na dan).

Znakovi napredovanja motoričke neuropatije moraju se smatrati imunološki uzrokovanim i liječiti sukladno tome. Ipilimumab se mora trajno obustaviti u bolesnika s teškom (3. ili 4. stupanj) motoričkom neuropatijom bez obzira na njezin uzrok (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom primijećeni su težak nefritis i disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa ili disfunkcije bubrega. U većine bolesnika prisutno je asimptomatsko povećanje razine kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologije povezane s bolešću.

U slučaju povišenja razine kreatinina 4. stupnja, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine kreatinina 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovana endokrinopatija

Ipilimumab u monoterapiji

Ipilimumab može prouzročiti upalu žlijezda s unutarnjim izlučivanjem, koja se manifestira kao hipofizitis, hipopituitarizam, insuficijencija nadbubrežne žlijezde i hipotireoidizam (vidjeti dio 4.8), a bolesnici mogu imati nespecifične simptome koji mogu nalikovati drugim uzrocima kao što su moždane metastaze ili osnovna bolest. Najčešća klinička slika uključuje glavobolju i umor. Simptomi također mogu uključivati ispade vidnog polja, promjene ponašanja, poremećaje elektrolita i hipotenziju. Mora se isključiti adrenalna kriza kao uzrok simptoma bolesnika. Kliničko iskustvo s endokrinopatijama povezanima s ipilimumabom je ograničeno.

Kod bolesnika koji su primili monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u ispitivanju MDX010-20, vrijeme od početka liječenja do nastanka umjerene do vrlo teške (2.-4. stupanj)

imunološki uzrokovane endokrinopatije iznosilo je od 7 do gotovo 20 tjedana. Imunološki uzrokovana endokrinopatija primijećena u kliničkim ispitivanjima općenito se mogla kontrolirati imunosupresivnom terapijom i hormonskom nadomjesnom terapijom.

Ukoliko postoje ikakvi znakovi adrenalne krize, kao što su teška dehidracija, hipotenzija ili šok, preporučuje se hitna primjena intravenskih kortikosteroida s mineralokortikoidnim djelovanjem, a kod bolesnika se mora provjeriti je li prisutna sepsa ili infekcija. Ukoliko postoje znakovi insuficijencije nadbubrežne žlijezde, ali bolesnik nije u adrenalnoj krizi, potrebno je razmotriti daljnje pretrage uključujući laboratorijske pretrage i metode oslikavanja. Laboratorijske pretrage za procjenu endokrine funkcije mogu se napraviti prije početka kortikosteroidne terapije. Ukoliko snimanje hipofize ili laboratorijske pretrage endokrine funkcije pokažu poremećaj, preporučuje se kratkotrajno liječenje visokim dozama kortikosteroida (npr. deksametazon u dozi od 4 mg svakih 6 sati ili ekvivalent) za liječenje upale zahvaćene žlijezde, dok primjenu planirane doze ipilimumaba treba odgoditi (vidjeti dio 4.2). Za sada nije poznato normalizira li liječenje kortikosteroidima poremećenu funkciju žlijezde. Potrebno je uvesti i odgovarajuću hormonsku nadomjesnu terapiju. Može biti potrebna i dugotrajna hormonska nadomjesna terapija.

Kad simptomi ili poremećene laboratorijske vrijednosti budu pod kontrolom i bolesniku se vidljivo poboljša opće stanje, može se nastaviti s liječenjem ipilimumabom i započeti s postupnim smanjivanjem doze kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Doza kortikosteroida mora se smanjivati tijekom najmanje jednog mjeseca.

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom primijećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde), hipofizitis (uključujući hipopituitarizam), dijabetes i dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija, hiperglikemije te mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja te prema potrebi na temelju kliničke procjene). U bolesnika se mogu javiti umor, glavobolja, promjene mentalnog statusa, bol u abdomenu, neuobičajena aktivnost crijeva i hipotenzija, ili nespecifični simptomi koji mogu nalikovati drugim uzrocima, poput metastaza u mozgu ili podležne bolesti. Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunološki uzrokovanim.

U slučaju simptomatske hipotireoze, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom potrebno je odgoditi i po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. U slučaju simptomatske hipertireoze, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom potrebno je odgoditi i po potrebi uvesti antitireoidni lijek. Ako se sumnja na akutnu upalu štitnjače, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju štitnjače kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije. Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasne hipertireoze ili hipotireoze.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju teške (3. stupanj) ili po život opasne (4. stupanj) insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće kortikosteroidne nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog hipofizitisa 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom ili po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Ako se sumnja na akutnu upalu hipofize, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan

ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog (4. stupnja) hipofizitisa. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju hipofize i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog dijabetesa, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Potrebno je nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije. Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog dijabetesa.

Reakcije na infuziju

Ipilimumab u monoterapiji ili u kombinaciji s nivolumabom

U kliničkim ispitivanjima s ipilimumabom ili ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške ili po život opasne reakcije na infuziju, mora se prekinuti infuzija ipilimumabom, ili ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija. Bolesnici s blagim ili umjerenim reakcijama na infuziju mogu primati ipilimumab ili ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom uz strogi nadzor i primjenu premedikacije sukladno nacionalnim smjernicama za profilaksu reakcija na infuziju.

Druge imunološki uzrokovane nuspojave

Ipilimumab u monoterapiji

Sljedeće nuspojave za koje se vjeruje da su imunološki uzrokovane zabilježene su u bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u ispitivanju MDX010-20: uveitis, eozinofilija, povišene razine lipaze i glomerulonefritis. Osim toga, iritis, hemolitička anemija, povišene vrijednosti amilaze, višestruko zatajenje organa i pneumonitis zabilježeni su u bolesnika koji su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg + gp100 peptidnog cjepiva u ispitivanju MDX010-20. Slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Ukoliko su teške (stupanj 3 ili 4), ove nuspojave mogu zahtijevati hitnu terapiju visokim dozama sistemskih kortikosteroida i prekid primjene ipilimumaba (vidjeti dio 4.2). Kod uveitisa, iritisa ili episkleritisa povezanih s ipilimumabom potrebno je razmotriti primjenu kortikosteroidnih kapi za oko prema medicinskoj indikaciji.

Hematofagna histiocitoza

Hematofagna histiocitoza zabilježena je u povezanosti s terapijom ipilimumabom. Nuspojave uglavnom dobro odgovaraju na liječenje kortikosteroidima. U većini prijavljenih slučajeva se prethodno ili istodobno primjenjivala terapija s PD-1 ili PD-L1 inhibitorima. Potreban je oprez kada se ipilimumab primjenjuje nakon ili u kombinaciji s PD-1 ili PD-L1 inhibitorima.

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave prijavljene su u manje od 1% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali različite doze ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom za liječenje različitih vrsta tumora: pankreatitis, uveitis, demijelinizacija, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), Guillain Barréov sindrom, mijastenički sindrom, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis i rabdomioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Vogt Koyanagi Harada sindroma (vidjeti dio 4.8).

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, treba napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom i primijeniti kortikosteroide. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog

smanjivanja doze kortikosteroida. Liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje teške imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi kao i u slučaju po život opasne imunološki uzrokovane nuspojave.

Kod liječenja ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom prijavljeni su rijetki slučajevi miotoksičnosti (miozitis, miokarditisa i rabdomiolize), od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi miotoksičnosti, potrebno je uspostaviti pomno praćenje i bez odgađanja uputiti bolesnika specijalistu na procjenu i liječenje. Ovisno o težini miotoksičnosti, liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom treba odgoditi ili prekinuti (vidjeti dio 4.2) te uvesti odgovarajuće liječenje.

Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

Melanom

Bolesnici s melanomom oka, primarnim melanomom središnjeg živčanog sustava i aktivnim metastazama u mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje MDX010-20 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s melanomom oka nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje CA184-169. No, bolesnici s metastazama u mozgu su bili uključeni u ovu studiju, ako nisu imali neurološke simptome povezane s metastatskim lezijama u mozgu i ako nisu trebali ili primali sistemsku kortikosteroidnu terapiju 10 dana prije početka terapije ipilimumabom (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s melanomom oka, aktivnim metastazama u mozgu i oni koji su prethodno primali terapiju ipilimumabom nisu bili uključeni u pedijatrijsko ispitivanje CA184070 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s melanomom oka, aktivnim metastazama u mozgu i koji su prethodno bili na ciljanoj terapiji usmjerenoj na CTLA-4, PD-1, PD-L1, ili CD137 nisu bili uključeni u pedijatrijsko ispitivanje CA184178 (vidjeti dio 5.1).

U klinička ispitivanja ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom od ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu ili autoimunom bolešću, kao ni bolesnici koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive. U klinička ispitivanja melanoma nisu bili uključeni bolesnici s očnim/uvealnim melanomom. S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

U odnosu na monoterapiju nivolumabom, produljenje PFS a uz liječenje kombinacijom nivolumaba i ipilimumaba ustanovljeno je samo u bolesnika s niskom razinom tumorske ekspresije PD L1. Poboljšanje OS a u bolesnika s visokom razinom tumorske ekspresije PD L1 ($PD L1 \geq 1\%$) bilo je slično uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i nivolumab u monoterapiji. Prije početka liječenja ovom kombinacijom, liječnicima se savjetuje da pažljivo ocijene značajke pojedinog bolesnika i tumora, uzimajući u obzir opaženu korist i toksičnost kombinirane terapije u odnosu na monoterapiju nivolumabom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Primjena ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom u bolesnika s melanomom u kojih bolest brzo progredira.

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s brzo progredirajućom bolešću, liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka ipilimumaba (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s autoimunim bolestima

Bolesnici s autoimunom bolešću u anamnezi (osim vitiliga i primjereno kontroliranih endokrinih deficijencija, kao što je hipotireoidizam), uključujući one kojima je potrebna sistemska imunosupresivna terapija zbog postojeće aktivne autoimune bolesti ili održavanja presatka nakon presađivanja organa nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ipilimumab je pojačivač aktivnosti T-stanica koji omogućuje imunološki odgovor (vidjeti dio 5.1) i može ometati imunosupresivnu terapiju te tako dovesti do pogoršanja osnovne bolesti ili povećanja rizika odbacivanja presatka.

Ipilimumab treba izbjegavati u bolesnika s teškom aktivnom autoimunom bolešću kad postoji mogućnost da daljnja imunološka aktivacija neposredno ugrozi život. U drugih bolesnika s autoimunom bolešću u anamnezi ipilimumab treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja mogućeg omjera rizika i koristi u svakog bolesnika zasebno.

Bolesnici na dijeti s ograničenim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 0,1 mmol (ili 2,30 mg) natrija po ml. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Istovremena primjena sa vemurafenibom

U ispitivanju faze I, prilikom istovremene primjene lijeka ipilimumab (3mg/kg) i vemurafeniba (960 mg dva puta dnevno ili 720 mg dva puta dnevno), prijavljeno je asimptomatsko povišenje 3. stupnja transaminaza (ALT/AST > 5x GGN) i bilirubina (ukupni bilirubin > 3x GGN). Na temelju tih početnih podataka, ne preporučuje se istovremena primjena ipilimumaba i vemurafeniba.

Sekvencijalna primjena s vemurafenibom

U ispitivanju faze II, sekvencijalna primjena s vemurafenibom iza koje slijedi ipilimumab 10mg/kg u bolesnika s BRAF pozitivnom mutacijom, kod metastatskog melanoma, imala je veću incidenciju kožnih nuspojava stupnja 3+, nego pri primjeni samo ipilimumaba. Potreban je oprez kada se ipilimumab primjenjuje nakon vemurafeniba.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni, ali ne i dugoročni sigurnosni podaci primjene ipilimumaba u adolescenata u dobi od 12 i više godina.

Dostupni su samo vrlo ograničeni podaci u djece mlađe od 12 godina. Stoga se ipilimumab ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Prije početka liječenja monoterapijom ipilimumabom, u adolescenata u dobi od 12 i više godina, liječnicima se savjetuje da pažljivo procijene svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir ograničene dostupne podatke, zabilježene koristi i toksičnost monoterapije ipilimumaba u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ipilimumab je ljudsko monoklonsko protutijelo koje se ne metabolizira enzimima citokroma P450 (CYP) niti drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove.

Provedeno je ispitivanje interakcija u odraslih s lijekovima u kojem se ipilimumab primjenjivao samostalno i u kombinaciji s kemoterapijom (dakarbazinom ili paklitakselom/karboplatinom) i u kojem se ocjenjivala interakcija s izoenzimima CYP (osobito CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 i CYP3A4) u bolesnika s uznapredovalim melanomom koji prethodno nisu bili liječeni. Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ipilimumaba i paklitaksela/karboplatina, dakarbazina ili njegova metabolita, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC).

Drugi oblici interakcija

Kortikosteroidi

Primjenu sistemskih kortikosteroida na početku, prije započinjanja liječenja ipilimumabom, potrebno je izbjegavati zbog mogućeg utjecaja na farmakodinamičko djelovanje i djelotvornost ipilimumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se početi primjenjivati nakon početka terapije ipilimumabom za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava. Primjena sistemskih

kortikosteroida nakon početka liječenja ipilimumabom čini se da ne narušava djelotvornost ipilimumaba.

Antikoagulansi

Poznato je da primjena antikoagulansa povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Budući da je gastrointestinalno krvarenje nuspojava ipilimumaba (vidjeti dio 4.8), bolesnici kojima je potrebna istovremena terapija antikoagulansima moraju biti pod strogim nadzorom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni ipilimumaba u trudnica. Ispitivanja reproduktivne funkcije na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ljudski IgG1 prelazi placentalnu barijeru. Mogući rizik liječenja za fetus u razvoju nije poznat. YERVOY se ne preporučuje tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ukoliko klinička korist nije veća od mogućeg rizika.

Dojenje

Ipilimumab je u vrlo niskim koncentracijama pronađen u mlijeku makaki majmunica liječenih tijekom razdoblja skotnosti. Nije poznato izlučuje li se ipilimumab u majčino mlijeko. Izlučivanje IgG protutijela u majčino mlijeko u ljudi općenito je ograničeno i IgG protutijela imaju nisku oralnu bioraspoloživost. Ne očekuje se značajna sistemska izloženost dojenčeta, niti se predviđaju ikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Međutim, zbog mogućnosti nuspojava u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom YERVOY, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom YERVOY za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenio učinak ipilimumaba na plodnost. Stoga nije poznat učinak ipilimumaba na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

YERVOY ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih nuspojava kao što je umor (vidjeti dio 4.8), bolesnicima treba savjetovati oprez pri vožnji ili upravljanju strojevima dok ne budu sigurni da ipilimumab na njih ne djeluje štetno.

4.8 Nuspojave

Ipilimumab u monoterapiji (vidi dio 4.2)

a. Sažetak profila sigurnosti

Ipilimumab se primjenjivao u približno 10 000 bolesnika u kliničkom programu kojim se procjenjivala njegova primjena u različitim veličinama doza i vrstama tumora. Ukoliko nije naznačeno drugačije, niže navedeni podaci odražavaju izloženost ipilimumabu u dozi od 3 mg/kg u kliničkim ispitivanjima liječenja melanoma. U ispitivanju MDX010-20 faze III (vidjeti dio 5.1) medijan doza koji su bolesnici primili iznosio je 4 doze (raspon 1-4).

Ipilimumab je najčešće povezan s nuspojavama koje su posljedica pojačane ili pretjerane imunološke aktivnosti. Većina tih nuspojava, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće medikamentozne terapije ili prekida primjene ipilimumaba (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje imunološki posredovanih nuspojava).

U bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u ispitivanju MDX010-20, najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$ bolesnika) bile su proljev, osip, svrbež, umor, mučnina, povraćanje, smanjeni apetit i bol u abdomenu. Većina nuspojava bila je blaga do umjerena (1. ili 2. stupnja). Terapija *ipilimumabom* prekinuta je, zbog nuspojava, u 10% bolesnika.

b. Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika s uznapredovalim melanomom koji su bili liječeni lijekom ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u kliničkim ispitivanjima (n= 767) prikazane su u tablici 3.

Ove nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Stope imunološki uzrokovanih nuspojava u bolesnika s pozitivnim HLA-A2*0201 koji su primali ipilimumab u ispitivanju MDX010-20 bile su slične onima primijećenima u ukupnom kliničkom programu.

Sigurnosni profil ipilimumaba u dozi od 3 mg/kg u objedinjenoj populaciji bolesnika iz kliničkih ispitivanja faze II i III koji prethodno nisu primali kemoterapiju (N = 75; liječeni), u bolesnika iz dvaju retrospektivnih opservacijskih ispitivanja koji prethodno nisu bili liječeni (N =273 i N=157) i iz ispitivanja CA184-169 (N=362), bio je sličan onome u bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim melanomom.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika s uznapredovalim melanomom koji su liječeni ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg (n= 767)^a	
Infekcije i infestacije	
Manje često	sepsa ^b , septički šok ^b , infekcija mokraćnih puteva, infekcija dišnih puteva
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Često	bol zbog tumora
Manje često	paraneoplastički sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	anemija, limfopenija
Manje često	hemolitička anemija ^b , trombocitopenija, eozinofilija, neutropenija
Nepoznato	hematofagna histiocitoza ^c
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	preosjetljivost
Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	
Često	hipopituitarizam (uključujući hipofizitis) ^c , hipotireoidizam ^c
Manje često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde ^c , sekundarna adrenokortikalna insuficijencija ^d , hipertireoidizam ^c , hipogonadizam
Rijetko	autoimuni tireoiditis ^d , tireoiditis ^d
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen apetit
Često	dehidracija, hipokalemija
Manje često	hiponatremija, alkalozna, hipofosfatemija, sindrom lize tumora, hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	stanje smetenosti
Manje često	promjena mentalnog statusa, depresija, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	
Često	periferna senzorička neuropatija, omaglica, glavobolja, letargija
Manje često	Guillain-Barréov sindrom ^{b,c} , meningitis (aseptički), autoimuna centralna neuropatija (encefalitis) ^d , sinkopa, kranijalna neuropatija, edem mozga, periferna neuropatija, ataksija, tremor, mioklonus, dizatrija
Rijetko	miastenija gravis ^d
Poremećaji oka	
Često	zamagljen vid, bol u oku
Manje često	uveitis ^c , krvarenje u staklovinu, iritis ^c , edem oka ^d , blefaritis ^d , smanjena oštrina vida, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivitis
Rijetko	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada ^c
Srčani poremećaji	
Manje često	aritmija, fibrilacija atrijska
Krvožilni poremećaji	
Često	hipotenzija, navale crvenila navale vrućine
Manje često	vaskulitis, angiopatija ^b , periferna ishemija, ortostatska hipotenzija
Rijetko	temporalni arteritis ^d
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	dispneja, kašalj
Manje često	respiratorno zatajenje, akutni respiratorni distress sindrom ^b , infiltracija pluća, plućni edem, pneumonitis, alergijski rinitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljevanje ^c , povraćanje, mučnina
Često	gastrointestinalno krvarenje, kolitis ^{b,c} , konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u abdomenu, upala sluznice ^d

Manje često	gastrointestinalna perforacija ^{b,c} , perforacija debelog crijeva ^{b,c} , perforacija crijeva ^{b,c} , peritonitis ^b , gastroenteritis, divertikulitis, pankreatitis, enterokolitis, ulkus želuca, ulkus debelog crijeva, ezofagitis, ileus ^d
Rijetko	proktitis ^d
Poremećaji jetre i žuči	
Često	poremećena funkcija jetre
Manje često	zatajenje jetre ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalija, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^c , svrbež ^c
Često	dermatitis, eritem, vitiligo, urtikarija, ekcem ^d , alopecija, noćno znojenje, suha koža
Manje često	toksična epidermalna nekroliza ^{b,c} , leukocitoklastički vaskulitis, guljenje kože, promjena boje kose ^d
Rijetko	multiformni eritem ^d , psorijaza ^d , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^d
Nepoznato	pemfigoid
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgiya, mialgiya, mišićno koštani bolovi, mišićni grčevi
Manje često	reumatska polimialgiya, miozitis ^d , artritis, mišićna slabost
Rijetko	polimiozitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	zatajenje bubrega ^b , glomerulonefritis ^c , autoimuni nefritis ^d , renalna tubularna acidoza, hematurija ^d
Rijetko	proteinurija ^d
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, reakcija na mjestu primjene injekcije, pireksija
Često	zimica, astenija, edem, bol, bolest nalik gripi
Manje često	višestruko zatajenje organa ^{b,c} , sindrom sistemskog upalnog odgovora, reakcije povezane s infuzijom
Pretrage	
Često	povišena alanin aminotransferaza ^c , povišena aspartat aminotransferaza ^c , povišena alkalna fosfataza u krvi ^d , povišen bilirubin u krvi, gubitak na tjelesnoj težini
Manje često	povišena gama-glutamilttransferaza ^d , povišen kreatinin u krvi, povišena razina hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, snižen kortizol u krvi, snižen kortikotropin u krvi, povišena lipaza ^c , povišena amilaza u krvi ^c , pozitivna antinuklearna protutijela ^d , snižen testosteron u krvi
Rijetko	snižen hormon koji stimulira štitnjaču u krvi ^d , snižen tiroksin ^d , abnormalna razina prolaktina u krvi ^d

^a Učestalosti se temelje na objedinjenim podacima iz 9 kliničkih ispitivanja primjene ipilimumaba u dozi od 3 mg/kg u liječenju melanoma.

^b Uključujući smrtni ishod.

^c Dodatne informacije o ovim potencijalno upalnim nuspojavama nalaze se u dijelu "Opis odabranih nuspojava" i dijelu 4.4. Podaci prikazani u tim dijelovima primarno pokazuju iskustvo iz ispitivanja faze III, MDX010-20.

^d Podaci izvan 9 završenih kliničkih ispitivanja primjene kod melanoma bili su uključeni u procjenu učestalosti.

^e Događaj nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)

Dodatne nuspojave koje nisu navedene u tablici 3 zabilježene su u bolesnika koji su primili drugačije doze (< ili > 3 mg/kg) ipilimumaba u kliničkim ispitivanjima liječenja melanoma. Te su se dodatne nuspojave javljale s učestalošću od < 1%, osim ako nije drugačije navedeno: meningizam, miokarditis, perikardijalni izljev, kardiomiopatija, autoimuni hepatitis, nodozni eritem, autoimuni pankreatitis, hiperpituitarizam, hipoparatiroidizam, infektivni peritonitis, episkleritis, skleritis, Raynaudov fenomen, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, sindrom otpuštanja citokina, sarkoidoza, snižena razina gonadotropina u krvi, leukopenija, policitemija, limfocitoza, miozitis oka, i neurosenzorna hipoakuzija.

Ukupni sigurnosni profil ipilimumaba 3mg/kg u kliničkom ispitivanju CA184-169 (N=362) bio je u skladu s onim ustanovljenim za ipilimumab u bolesnika liječenih od uznapredovalog melanoma.

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom (vidi dio 4.2)

a. Sažetak sigurnosnog profila

Kada se ipilimumab primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom, prije početka liječenja potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab. Za dodatne informacije o posebnim upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem nivolumabom, molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab.

U objedinjenim podacima iz ispitivanja ipilimumaba 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1 mg/kg kod melanoma (n = 448), uz minimalno praćenje u rasponu od 6 do 28 mjeseci, najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su osip (52%), umor (46%), proljev (43%), svrbež (36%), mučnina (26%), pireksija (19%), smanjen tek (16%), hipotireoza (16%), kolitis (15%), povraćanje (14%), artralgija (13%), bol u abdomenu (13%), glavobolja (11%) i dispneja (10%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (1. ili 2. stupnja).

Među bolesnicima liječenima ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u ispitivanju CA209067, u njih 154/313 (49%) prva nuspojava 3. ili 4. stupnja nastupila je tijekom početne faze kombinirane terapije. Od 147 bolesnika iz te skupine koji su nastavili liječenje u fazi monoterapije, njih 47 (32%) doživjelo je najmanje jednu nuspojavu 3. ili 4. stupnja tijekom faze monoterapije.

b. Tablični prikaz nuspojava

U tablici 4 prikazane su nuspojave prijavljene u objedinjenim podacima prikupljenima u bolesnika liječenih ipilimumabom 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom 1mg/kg (n = 448). Ove nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave u bolesnika s uznapredovalim melanomom liječeni ipilimumabom 3 mg/kg u kombinaciji s nivolumabom 1 mg/kg*

Infekcije i infestacije	
Često	pneumonija, infekcija gornjih dišnih putova
Manje često	bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcija na infuziju, preosjetljivost
Manje često	sarkoidoza
Nepoznato	odbacivanje transplantiranog solidnog organa
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza
Često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipopituitarizam, hipofizitis, hipertireoza, tireoiditis
Manje često	dijabetička ketoacidoza ^c , dijabetes ^c
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek
Često	dehidracija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hepatitis ^c
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja
Često	periferna neuropatija, omaglica
Manje često	Guillain Barréov sindrom, polineuropatija, neuritis, paraliza peronealnog živca, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), encefalitisc
Poremećaji oka	
Često	uveitis, zamagljen vid
Nepoznato	Vogt Koyanagi Harada sindrom ^h
Srčani poremećaji	
Često	tahikardija
Manje često	aritmija (uključujući ventrikularnu aritmiju) ^{a,d} , fibrilacija atriya, miokarditis ^{a,f}
Krvožilni poremećaji	
Često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Vrlo često	dispneja
Često	pneumonitis ^{a,c} , plućna embolija ^a , kašalj
Manje često	pleuralni izljev
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	kolitis ^a , proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
Često	stomatitis, pankreatitis, konstipacija, suha usta
Manje često	perforacija crijeva ^a , gastritis, duodenitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^c , svrbež
Često	vutiligo, suha koža, eritem, alopecija, urtikarija
Manje često	psorijaza
Rijetko	toksična epidermalna nekroliza ^{a,f} , Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,f}
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mišićno koštana bol ^g

Manje često	spondiloartropatija, Sjögrenov sindrom, artritis, miopatija, miozitis (uključujući polimiozitis) ^{a,f} , rabdomioliza ^{a,f}
Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva	
Često	zatajenje bubrega (uključujući akutno oštećenje bubrega) ^{a,c}
Manje često	tubulointersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, pireksija
Često	edem (uključujući periferni edem), bol
Manje često	bol u prsištu
Pretrage^b	
Vrlo često	povišene razine AST-a, povišene razine ALT-a, povišene razine ukupnog bilirubina, povišene razine alkalne fosfataze, povišene razine lipaze, povišene razine amilaze, povišene razine kreatinina, hiperglikemijac, hipoglikemija, limfopenija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, hipokalcijemija, hiperkalijemija, hipokalijemija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija
Često	hiperkalcijemija, hipermagnezijemija, hipernatrijemija, smanjena tjelesna težina

- * Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom za prve 4 doze nakon kojih slijedi nivolumab u monoterapiji za melanom.
- ^a Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom u završenim kliničkim ispitivanjima ili onima koja su još u tijeku.
- ^b Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti. Vidjeti 'Opis odabranih nuspojava; odstupanja u laboratorijskim vrijednostima' u nastavku.
- ^c Prijavljeni su slučajevi opasni po život u završenim kliničkim ispitivanjima ili onima koja su još u tijeku.
- ^d U populaciji bolesnika s metastatskim melanomom prethodno liječenih CTLA4/BRAF inhibitorom, učestalost nuspojava klasificiranih u skupinu srčanih poremećaja, neovisno o uzročnosti, bila je viša u skupini liječenoj nivolumabom nego u onoj koja je primala kemoterapiju. Stopa incidencije na 100 bolesnik godina izložnosti iznosila je 9,3 naspram 0; ozbiljne srčane događaje prijavilo je 4,9% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom naspram 0 bolesnika u skupini koja je primala lijek po izboru ispitivača U populaciji prethodno neliječenih bolesnika s metastatskim melanomom, učestalost srčanih štetnih događaja bila je niža u skupini liječenoj nivolumabom nego u onoj liječenoj dakarbazinom. Ispitivači su smatrali da nijedna nije bila povezana s nivolumabom, osim aritmije (fibrilacija atriya, tahikardija i ventrikularna aritmija).
- ^e Osip je kompozitni pojam koji uključuje makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritički osip, folikularni osip, makularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pustularni osip, papuloskvamozni osip, vezikularni osip, generalizirani osip, ekfolijativni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, bulozni dermatitis, ekfolijativni dermatitis, psorijaziformni dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom i pemfigoid.
- ^f Prijavljeno i u ispitivanjima izvan objedinjene skupine podataka. Učestalost se temelji na izloženosti u širini programa ispitivanja.
- ^g Mišićno koštana bol je kompozitni pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima prsišta, nelagodu u mišićima i kostima, mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima i bol u kralježnici.
- ^h Prijavljeno u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

c. Opis odabranih nuspojava

Ukoliko nije drugačije navedeno, podaci koji se odnose na monoterapiju ipilimumabom prikupljeni su od bolesnika koji su primili ili monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg (n= 131) ili ipilimumab u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s gp100 (n= 380) u ispitivanju faze III uznapredovalog melanoma (neresektabilnog ili metastatskog, (MDX010 20, vidjeti dio 5.1).

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom povezuje se s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Uz odgovarajuće medicinsko liječenje, imunološki uzrokovane nuspojave u većini su se slučajeva povukle. Tablica 5 pokazuje postotak bolesnika s imunološki uzrokovanim nuspojavama koji su trajno prekinuli liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom. Dodatno u bolesnika koji su imali nuspojavu, tablica 5. pokazuje postotak bolesnika koji su bili u potrebi primati visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg na dan ekvivalenta prednizona). Terapijske smjerenice za nuspojave opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 5: Imunološki uzrokovane nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja ili su zahtjevale visoke doze kortikosteroida prema režimu doziranja

	Ipilimumab 3 mg/kg u kombinaciji s nivolumabom 1 mg/kg %
Imunološki uzrokovane nuspojave koje su dovele do trajnog prekida	
pneumonitis	2,0
kolitis	16
hepatitis	9
nefritis i disfunkcija bubreaga	1,1
endokrinopatije	2,7
koža	0,9
reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju	0
Imunološki uzrokovane nuspojave koje zahtjevaju visoke doze kortikosteroida^{a,b}	
pneumonitis	63
kolitis	46
hepatitis	46
nefritis i disfunkcija bubrega	17
endokrinopatije	27
koža	7
reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju	6

^a najmanje 40 mg ekvivalenata prednizona na dan

^b učestalost se temelji na broju bolesnika koji su doživjeli imunološki uzrokovanu nuspojavu

Imunološki uzrokovane nuspojave probavnog sustava

Ipilimumab je povezan s ozbiljnim imunološki uzrokovanim nuspojavama probavnog sustava. Smrtni ishodi zbog gastrointestinalne perforacije zabilježeni su < 1% bolesnika koji su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s gp100.

U skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, proljev i kolitis bez obzira na stupanj težine zabilježeni su u 27% odnosno 8% bolesnika. Učestalost teškog proljeva (3. ili 4. stupanj) i teškog kolitisa (3. ili 4. stupnja) iznosila je 5%. Medijan vremena od početka liječenja do nastanka teških ili smrtonosnih (3. do 5. stupnja) imunološki uzrokovanih nuspojava probavnog sustava iznosilo je 8 tjedana (raspon, 5 do 13 tjedana). Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, povlačenje nuspojava (definirano kao poboljšanje do blagog stupnja [1. stupnja] ili manje ili na početnu težinu) nastupilo je u najvećem broju slučajeva (90%), uz medijan vremena od nastanka do povlačenja od 4 tjedna (raspon 0,6 do 22 tjedna). U kliničkim je ispitivanjima imunološki uzrokovan kolitis bio povezan s dokazanom upalom sluznice, s ulceracijama ili bez njih i infiltracijom limfocita ili neutrofila.

Imunološki uzrokovan kolitis

U bolesnika liječenih ipilimumabom u dozi od 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/kg u melanomu, incidencija proljeva ili kolitisa iznosila je 46,7% (209/448). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 13,6% (61/448) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 15,8% (71/448) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,4% (2/448) bolesnika. Nije prijavljen nijedan slučaj 5. stupnja. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,2 mjeseca (raspon: 0,0 - 22,6). Nuspojave su se povukle u 186 bolesnika (89,4%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 3,0 tjedana (raspon: 0,1 - 159,4⁺).

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U bolesnika liječenih ipilimumabom u dozi od 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/kg u melanomu, incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća, iznosila je 7,8% (35/448). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 4,7% (21/448) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,1% (5/448) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,2% (1/448) bolesnika. Jedan slučaj pneumonitisa 3.

stupnja pogoršavao se tijekom 11 dana i završio smrtnim ishodom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,6 mjeseci (raspon: 0,7 - 12,6). Nuspojave su se povukle u 33 bolesnika (94,3%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,1 tjedan (raspon: 0,3 - 35,1).

Imunološki uzrokovana hepatotoksičnost

Ipilimumab je povezan s ozbiljnom imunološki uzrokovanom hepatotoksičnošću. Zatajenje jetre sa smrtnim ishodom zabilježeno je u < 1% bolesnika koji su primali monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg.

Povećanje razine AST bez obzira na težinu zabilježeno je u 1%, a povećanje razine ALT u 2% bolesnika. Nije bio zabilježen težak stupanj povećanja (3. ili 4. stupanj) razine AST ili ALT. Vrijeme od početka liječenja do nastanka umjerene do teške ili smrtonosne (2. do 5. stupnja) imunološki uzrokovane hepatotoksičnosti iznosilo je od 3 do 9 tjedana. Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, vrijeme do povlačenja iznosilo je od 0,7 do 2 tjedana. U kliničkim se ispitivanjima biopsijom jetre kod bolesnika koji su imali imunološki posredovanu hepatotoksičnost dokazala akutna upala (neutrofili, limfociti i makrofagi).

Imunološki uzrokovana hepatotoksičnost češće se javljala u bolesnika koji su primali ipilimumab u dozama većima od preporučenih u kombinaciji s dakarbazinom nego u bolesnika koji su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg u monoterapiji.

U bolesnika liječenih ipilimumabom 3 mg/kg u kombinaciji s nivolumabom 1 mg/kg incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 29,5% (132/448). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 6,7% (30/448) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 15,4% (69/448) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 1,8% (8/448) bolesnika. Nije prijavljen nijedan slučaj 5. stupnja. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: 0,0 - 30,1). Nuspojave su se povukle u 124 bolesnika (93,9%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 5,1 tjedan (raspon: 0,1 - 106,9).

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

Ipilimumab je povezan s ozbiljnim kožnim nuspojavama koje mogu biti imunološki uzrokovane. Smrtonosna toksična epidermalna nekroliza (uključujući SJS) zabilježena je u < 1% bolesnika koji su primali ipilimumab u kombinaciji s gp100 (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima i tijekom uporabe nakon stavljanja lijeka u promet u rijetkim je slučajevima s ipilimumabom zabilježena reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Uzgredni slučajevi pemfigoida zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

U skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, osip i svrbež bilo koje težine zabilježeni su svaki u 26% bolesnika. Osip i svrbež izazvani ipilimumabom bili su pretežno blagi (1. stupnja) ili umjereni (2. stupnja) i odgovarali su na simptomatsku terapiju. Medijan vremena od početka liječenja do nastanka umjerenih do teških ili smrtonosnih kožnih nuspojava (2. do 5. stupnja) iznosilo je 3 tjedna (raspon, 0,9 do 16 tjedana). Uz smjernice za liječenje definirane planom ispitivanja, nuspojave su se povukle u većini slučajeva (87%), uz medijan vremena od nastanka do povlačenja od 5 tjedana (raspon, 0,6 do 29 tjedana).

U bolesnika liječenih ipilimumabom u dozi od 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/kg, u melanomu incidencija osipa iznosila je 65,0% (291/448). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 20,3% (91/448) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 7,6% (34/448) bolesnika. Nije prijavljen nijedan slučaj 4. ili 5. stupnja. Medijan vremena do nastupa iznosio je 0,5 mjeseci (raspon: 0,0 - 19,4). Nuspojave su se povukle u 191 bolesnika (65,9%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 11,4 tjedna (0,1 - 150,1+). Primijećeni su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih su neki završili smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunološki uzrokovane nuspojave živčanog sustava

Ipilimumab je povezan s ozbiljnim imunološki uzrokovanim nuspojavama živčanog sustava. Guillain-Barréov sindrom sa smrtnim ishodom zabilježen je u < 1% bolesnika koji su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s gp100. Zabilježeni su i simptomi slični miasteniji gravis u < 1% bolesnika koji su primali ipilimumab u visokim dozama u kliničkim ispitivanjima.

Imunološki uzrokovan nefritis i bubrežna disfunkcija

U bolesnika liječenih ipilimumabom 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom 1mg/kg u melanomu, incidencija nefritisa ili bubrežne disfunkcije iznosila je 5,1% (23/448). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 1,6% (7/448) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 0,9% (4/448) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,7% (3/448) bolesnika. Nije prijavljen nijedan slučaj 5. stupnja. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,6 mjeseci (raspon:0,5-21,8). Nuspojave su se povukle u 21 bolesnika (91,3%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 2,1 tjedan (raspon: 0,1 125,1+).

Imunološki uzrokovana endokrinopatija

U skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, hipopituitarizam svih stupnjeva težine bio je zabilježen u 4% bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipertireoidizam i hipotireoidizam svih stupnjeva težine bili su zabilježeni svaki u 2% bolesnika. Učestalost teškog hipopituitarizma (3. ili 4. stupanj) zabilježena je u 3% bolesnika. Nisu bili zabilježeni teški ili vrlo teški stupnjevi (3. ili 4. stupanj) insuficijencije nadbubrežne žlijezde, hipertireoidizma ili hipotireoidizma. Vrijeme od početka liječenja do nastanka umjerene do vrlo teške (2. do 4. stupanj) imunološki uzrokovane endokrinopatije iznosilo je od 7 do gotovo 20 tjedana. Imunološki uzrokovana endokrinopatija primijećena u kliničkim ispitivanjima općenito se mogla kontrolirati hormonskom nadomjesnom terapijom.

U bolesnika liječenih ipilimumabom u dozi od 3mg/kg, u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/kg incidencija poremećaja štitnjače iznosila je 25,2% (113/448). Poremećaji štitnjače 2. stupnja prijavljeni su u 14,5% (65/448) bolesnika, a poremećaji štitnjače 3. stupnja u 1,3% (6/448) bolesnika. Hipofizitis 2. stupnja i 3. stupnja (uključujući limfocitni hipofizitis) prijavljen je u 5,8% (26/448) odnosno 2,0% (9/448) bolesnika. Hipopituitarizam 2. stupnja prijavljen je u 0,4% (2/448) bolesnika, a hipopituitarizam 3. stupnja u 0,7% (3/448) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupnja, 3. stupnja i 4. stupnja (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde) prijavljena je u 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) odnosno 0,2% (1/448) bolesnika. Dijabetes 1. stupnja, 2. stupnja, 3. stupnja i 4. stupnja te dijabetička ketoacidoza 4. stupnja prijavljeni su svaki u 0,2% (1/448) bolesnika. Nije prijavljen nijedan slučaj endokrinopatije 5. stupnja. Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 0,0 - 28,1). Nuspojave su se povukle u 64 bolesnika (45,4%). Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,4 do 155,4⁺ tjedna.

Reakcije na infuziju

U bolesnika liječenih ipilimumabom u dozi od 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/kg incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 3,8% (17/448); svi su slučajevi bili 1. ili 2. stupnja težine. Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2,2 % (10/448) bolesnika. Nisu prijavljeni slučajevi 3. - 5. stupnja.

Imunogenost

Manje od 3% bolesnika s uznapredovalim melanomom koji su primili ipilimumab u kliničkim ispitivanjima faze II i III razvilo je protutijela na ipilimumab. Nitko nije doživio reakciju preosjetljivosti ili reakciju na infuziji ili anafilaktičku reakciju. Nisu se mogla odrediti neutralizirajuća protutijela na ipilimumab. Općenito, nije primijećena nikakva vidljiva povezanost između razvoja protutijela i nuspojava.

Među bolesnicima koju su liječeni ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom i u kojih se mogla odrediti pristutnost neutralizirajućih protutijela na ipilimumab, 8,4% bilo je pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, a njih 0,3% bilo je pozitivno na neutralizirajuća protutijela.

Klirens ipilimumaba bio je nepromjenjen, dok su protutijela na ipilimumab bila prisutna tijekom monoterapije ili u kombinaciji s nivolumabom. Nije bilo znakova gubitka djelotvornosti ili promjena u profilu toksičnosti u prisutnosti protutijela na ipilimumab kod kombinirane terapije.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima s ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom

U bolesnika liječenih nivolumabom 1mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom 3mg/kg, udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja bio je sljedeći: 2,8% za anemiju (svi slučajevi bili su 3. stupnja), 1,2% za trombocitopeniju, 0,5% za leukopeniju, 6,7% za limfopeniju, 0,7% za neutropeniju, 4,3% za povišene razine alkalne fosfataze, 12,4% za povišene razine AST-a, 15,3% za povišene razine ALT-a, 1,2% za povišene razine ukupnog bilirubina, 2,4% za povišene razine kreatinina, 5,3% za hiperglikemiju, 8,7% za povišene razine amilaze, 19,5% za povišene razine lipaze, 1,2% za hipokalcijemiju, 0,2% za hipernatrijemiju i hiperkalcijemiju, 0,5% za hiperkalcijemiju, 0,3% za hipermagnezijemiju, 4,8% za hipokalijemiju i 9,5% za hiponatrijemiju.

d. Pedijatrijska populacija

Nisu prijavljene nove nuspojave u adolescenata u dobi od 12 i više godina.

U ispitivanju CA184070 nisu prijavljene imunološki uzrokovane nuspojave (engl. *immune related adverse reactions, irAR*) □ 3. stupnja kod nijednog bolesnika u dobi od 12 i više godina koji je liječen ipilimumabom u dozi od 3mg/kg. Dvoje (25,0 %) od 8 bolesnika liječenih s 5mg/kg i 1 (11,1%) od 9 bolesnika liječenih s 10 mg/kg prijavili su događaje stupnja 3-4. Nijedan od događaja nije doveo do smrtnog ishoda. Vrste irAR-a bile su u skladu s iskustvom u odraslih a najčešće prijavljeni irAR-ovi u svim skupinama odnosili su se na događaje vezane uz probavni sustav (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg], i 44,4% [10 mg/kg]), jetrenu funkciju (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]), i kožu (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Nisu primjećeni novi ili neočekivani irAR-ovi u ovom ispitivanju. Razlike u spektru prijavljenih irAR-ova u odraslih i pedijatrijskoj populaciji nisu bile zamjetne.

U ispitivanju CA184178 nisu zabilježeni novih ili neočekivani irAR-ovi, a oni zabilježeni irAR-ovi su po učestalosti, intenzitetu i organskom sustavu bili slični onim prijavljenim u ispitivanjima u odraslih. Dva bolesnika u grupi liječenoj s 10mg/kg, doživjeli su u ispitivanju hipoglikemiju, koja je bila endokrini irAR 1. stupnja i 3.stupnja. Nisu prijavljeni drugi endokrini poremećaji.

Sažetak nuspojava u adolescenata u dobi od 12 i više godina, kao i odraslih prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Sažetak nuspojava nakon najviše 4 doze od 3, 5 i 10 mg/kg. Svi liječeni bolesnici

	Broj bolesnika (%)						
	Dob ≥12 do 21godina			Dob 12 do < 18 godina		Odrasli	
	Uznappedovali melanom i ne-melanomski solidni tumori			Uznappedovali melanom		Uznappedovali melanom	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 zbirno	CA184004/007 /008/022 zbirno
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	
Sve smrti, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)

Tablica 6: Sažetak nuspojava nakon najviše 4 doze od 3, 5 i 10 mg/kg. Svi liječeni bolesnici

	Broj bolesnika (%)							
	Dob ≥12 do 21godina			Dob 12 do < 18 godina		Odrasli		
	Uznapredovali melanom i ne-melanomski solidni tumori			Uznapredovali melanom		Uznapredovali melanom		
	CA184070			CA184178		CA184004/007 CA184004/ 022 zbirno		
	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	
Smrt povezana s liječenjem, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	6 (1.8)	
Obiljni štetni događaji, n (%)	1 (100.0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)	
Ozbiljni štetni događaji povezani s lijekom n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17.1)	95 (29.2)	
Štetni događaji koji dovode do prestanka primjene ispitivanog lijeka n(%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)	
Štetni događaji povezani s lijekom koji dovode do prestanka primjene ispitivanog lijeka n(%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)	
Imunološki uzrokovani štetni događaji, n (%)	1 (100.0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50.0)	4 (50.0)	68 (61.3)	234 (72.0)	
Štetni događaji n (%)	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	108 (97.3)	315 (96.9)	
Štetni događaji povezani s lijekom 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 za CA184070, v.19.0 za CA184178, i V.12.1 za zbirne sigurnosne podatke u odraslih. NO = nije ocijenjeno

Kod odraslih smrt navedena u ovoj tablici desila se unutar 70 dana od posljednje doze i navedena je bez obzira na povezanost. Smrti kod pedijatrijskih bolesnika su one koje su se desile u ispitivanju događaji u nutar 30 dana od zadnje doze osim pod "Sve smrti" koje su nastupile >30 dana nakon posljednje doze. U CA184178, smrt je prijavljena u najmanje 90 dana od posljednje doze.

Atributi za ipilimumab prijavljeni kao as Possible, Probable, Definite, or Missing for CA184178 and Adult Safety Pool, and Related or Missing for CA184070.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Maksimalna podnošljiva doza ipilimumaba nije utvrđena. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici primili do 20 mg/kg bez vidljivih toksičnih učinaka.

U slučaju predoziranja, bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom zbog znakova ili simptoma nuspojave te im se mora uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC11.

Mehanizam djelovanja

Antigen 4 citotoksičnih limfocita-T (CTLA-4) ključni je regulator aktivnosti T-stanica. Ipilimumab je inhibitor imunološke kontrolne točke CTLA-4 koji blokira inhibicijske signale T-stanice inducirane CTLA-4 putem, povećavajući broj reaktivnih efektorskih T-stanica koje se mobiliziraju kako bi se pokrenuo direktan imunološki napad T-stanica protiv tumorskih stanica. Blokada CTLA-4 može također smanjiti funkciju regulacijskih T-stanica što može pridonijeti antitumorskom imunološkom odgovoru. Ipilimumab može selektivno smanjiti broj regulacijskih T-stanica na mjestu tumora što dovodi do povećanja u omjeru intratumorski T-efektor/regulacijska T-stanica što dovodi do smrti tumorskih stanica.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s melanomom koji su primali ipilimumab, srednji apsolutni broj limfocita u perifernoj krvi povećavao se tijekom cijelog uvodnog razdoblja primjene. U ispitivanjima faze II, to je povećanje bilo ovisno o dozi. U ispitivanju MDX010-20 (vidjeti dio 5.1), ipilimumab u dozi od 3 mg/kg s gp100 ili bez njega povećao je apsolutni broj limfocita tijekom cijelog uvodnog razdoblja primjene, ali nije bila primijećena nikakva značajna promjena apsolutnog broja limfocita u kontrolnoj skupini bolesnika koji su primali samo ispitivano gp100 peptidno cjepivo.

U perifernoj krvi bolesnika s melanomom bilo je primijećeno povećanje srednje vrijednosti postotka aktiviranih HLA-DR+ CD4+ i CD8+ T stanica nakon liječenja ipilimumabom, što je u skladu s njegovim mehanizmom djelovanja. Povećanje srednje vrijednosti postotka glavnih memorijskih (CCR7+ CD45RA-) CD4+ i CD8+ T stanica i manje, ali značajno, prosječno povećanje srednje vrijednosti postotka efektorskih memorijskih (CCR7- CD45RA-) CD8+ T stanica također je bilo primijećeno nakon liječenja ipilimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom

Za dodatne informacije o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti povezanoj s preporukama u doziranju nivolumaba kada se primjenjuje u monoterapiji, nakon kombinirane terapije, molimo pogledajte Smpc za nivolumab.

Klinička ispitivanja

Koristan učinak ipilimumaba pri preporučenoj dozi od 3 mg/kg na ukupno preživljenje (engl. *overall survival, OS*) u prethodno liječenih bolesnika s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom dokazan je u ispitivanju faze III (MDX010-20). Bolesnici s melanomom oka, primarnim melanomom središnjeg živčanog sustava, aktivnim metastazama u mozgu, virusom humane imunodeficijencije (HIV), hepatitisom B i hepatitisom C nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje MDX010-20. Klinička ispitivanja isključila su bolesnike s ECOG izvedbenim statusom > 1 i melanomom sluznice. Bolesnici bez jetrenih metastaza koji su na početku imali AST > 2,5 x GGN, bolesnici s jetrenim metastazama koji su imali početnu AST > 5 x GGN i bolesnici s početnim ukupnim bilirubinom ≥ 3 x GGN su također bili isključeni.

Za bolesnike s autoimunom bolešću u anamnezi, vidjeti također dio 4.4.

MDX010-20

U dvostruko slijepo ispitivanje faze III bili su uključeni bolesnici s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom prethodno liječeni režimima koji sadrže jedan ili više sljedećih lijekova: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin ili karboplatin. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru

3:1:1 u skupine koje su primale ipilimumab u dozi od 3 mg/kg + ispitivano gp100 peptidno cjepivo (gp100), monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg ili samo gp100. Svi su bolesnici bili HLA-A2*0201 tip; ovaj HLA tip podržava imunološko izražavanje gp100. Bolesnici su uključeni u ispitivanje neovisno o statusu BRAF mutacije na početku ispitivanja. Bolesnici su primali ipilimumab svaka 3 tjedna do ukupno 4 doze, ovisno o podnošljivosti (uvodna terapija). Bolesnici s vidljivim povećanjem tumorske mase prije završetka uvodnog razdoblja terapije nastavili su primati uvodnu terapiju, ovisno o podnošljivosti, ukoliko je njihovo opće stanje bilo zadovoljavajuće. Procjena tumorskog odgovora na ipilimumab provedena je približno u 12. tjednu, nakon završetka uvodne terapije.

Dodatno liječenje ipilimumabom (ponovno liječenje) ponuđeno je onima koji su razvili PD nakon početnog kliničkog odgovora (PR ili CR) ili nakon SD (prema prilagođenim kriterijima SZO) > 3 mjeseca od prve procjene tumora. Primarni ishod ispitivanja bio je OS u skupini koja je primala ipilimumab+ gp100 u usporedbi sa skupinom koja je primala gp100. Glavni sekundarni ishod bio je OS u skupini koja je primala ipilimumab+ gp100 u usporedbi sa skupinom koja je primala monoterapiju ipilimumabom i skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala gp100.

Ukupno je bilo randomizirano 676 bolesnika: 137 u skupinu koja je primala monoterapiju ipilimumabom, 403 u skupinu koja je primala ipilimumab+ gp100 i 136 u skupinu koja je primala samo gp100. Većina je primila sve 4 doze tijekom uvodne terapije. Trideset i dvoje bolesnika primilo je ponovno liječenje: 8 u skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom, 23 u skupini koja je primala ipilimumab+ gp100 i 1 u skupini koja je primala gp100. Trajanje praćenja iznosilo je do 55 mjeseci. Osnovne značajke skupina bile su ravnomjerno raspoređene. Medijan dobi iznosio je 57 godina. Većina (71-73%) bolesnika imala je stadij bolesti M1c, a 37-40% bolesnika imalo je povišenu razinu laktat dehidrogenaze (LDH) na početku ispitivanja. Ukupno 77 bolesnika imalo je prethodno liječene moždane metastaze.

Režimi s ipilimumabom pokazali su statistički značajno poboljšani OS u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala gp100. Omjer rizika (HR) za usporedbu OS između monoterapije ipilimumab i gp100 iznosio je 0,66 (95% CI:0,51 – 0,87; p = 0,0026).

Analiza podskupina pokazala je da je primijećeno produljenje OS bilo dosljedno u većini podskupina bolesnika (M [metastaze]-stadij, prethodni interleukin-2, početni LDH, dob, spol te vrsta i broj prethodnih terapija). Međutim, kod žena u dobi iznad 50 godina, podaci koji su pokazivali poboljšani OS zbog liječenja lijekom ipilimumab bili su ograničeni. Kako analiza podskupina uključuje samo mali broj bolesnika, iz ovih se podataka ne mogu izvući konačni zaključci.

Medijan i predviđene stope OS nakon 1 godine i 2 godine prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Ukupno preživljenje u ispitivanju MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Medijan mjeseci (95% CI)	10 mjeseci (8,0, 13,8)	6 mjeseci (5,5, 8,7)
OS nakon 1 godine % (95% CI)	46% (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
OS nakon 2 godine % (95% CI)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

^a gp100 peptidno cjepivo je pokusna kontrola.

U skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, medijan OS iznosio je 22 mjeseca, dok je kod bolesnika sa SD i onih s PD iznosio 8 mjeseci. U vrijeme kad se radila ova analiza, u bolesnika nisu dosegnuti medijani za CR ili PR.

Kod bolesnika kojima je bilo potrebno ponovno liječenje, BORR (najbolja ukupna stopa odgovora, engl. *best overall response rate*) je iznosio 38% (3/8 bolesnika) u skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom i 0% u skupini koja je primala gp100. Stopa kontrole bolesti (definirana kao CR+PR+SD) iznosio je 75% (6/8 bolesnika) odnosno 0%. Zbog ograničenog broja bolesnika u ovim analizama ne može se izvesti konačni zaključak o djelotvornosti ponovnog liječenja ipilimumabom.

Razvoj ili održavanje kliničke aktivnosti nakon liječenja ipilimumabom bili su slični bez obzira na primjenu sistemskih kortikosteroida.

CA184-169

U dvostruko slijepo ispitivanje faze 3, bili su uključeni bolesnici, s prethodno liječenim ili neliječenim neresektabilnim melanomom stadija III ili IV. Ukupno 727 bolesnika randomizirano je tako što ih je 362 primalo ipilimumab 3mg/kg a 365 je primalo ipilimumab 10mg/kg svaka 3 tjedna u 4 doze. U skupini koja je primala ipilimumab 10mg/kg, medijan OS (95% CI) je bio 16 mjeseci (11,63; 17,84) a u skupini koja je primala ipilimumab 3 mg/kg medijan OS (95% CI) bio je 12 mjeseci (9,86; 13,27). Ukupno preživljenje uspoređivano između skupina koje su primale ipilimumab 10mg/kg odnosno 3 mg/kg pokazalo je HR=0,84 (95% CI, 0,70; 0,99, P vrijednost=0,04). Nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju bez progresije (engl. *progression free survival -PFS*) među skupinama 10mg/kg i 3mg/kg. (HR 0,89 s 95% CI od 0,76; 1,04 i log-rang test P-vrijednost = 0,1548). BORR je bio sličan u skupinama 10 mg/kg i 3mg/kg. BORR u skupini 10 mg/kg bio je 15,3% (95% CI: 11,8; 19,5) i u skupini 3 mg/kg bio je 12,2% (95% CI: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10mg/kg bio je povezan s većom stopom pojave nuspojava u usporedbi s dozom od 3 mg/kg. Učestalosti ozbiljnih nuspojava u skupini 10 mg/kg i 3 mg/kg bile su 37% i 18%, a 3 najčešće ozbiljne nuspojave bile su proljev (10,7% naspram 5,5%), kolitis (8,0% naspram 3,0%) i hipofizitis (4,4% naspram 1,9%). Nuspojave koje su dovele do prekida terapije u skupinama 10 mg/kg i 3 mg/kg nastupile su u 31% i 19% bolesnika, s nuspojavama koje su dovele do smrti u 4 odnosno 2 bolesnika.

U preporučenoj dozi od 3mg/kg medijan OS bio je sličan u podskupini žena ≥ 50 godina u usporedbi s ukupnom populacijom: (11,40 naspram 11,53 mjeseci). Medijan OS u podskupini s metastazama u mozgu na početku ispitivanja bio je 5,67 mjeseci u preporučenoj dozi od 3mg/kg.

Ostala ispitivanja

OS postignut primjenom ipilimumaba u dozi od 3 mg/kg u monoterapiji u objedinjenoj populaciji bolesnika iz kliničkih ispitivanja faze II i III koji prethodno nisu primali kemoterapiju (N = 78; nasumično) te u bolesnika iz dvaju retrospektivnih opservacijskih ispitivanja koji prethodno nisu bili liječeni (N = 273 i N = 157) u načelu je bio postojan. U dva opservacijska ispitivanja sudjelovalo je 12,1% i 33.1% bolesnika koji su imali metastaze na mozgu kada im je dijagnosticiran uznapredovali melanom. Medijan OS-a i procjenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje i 4-godišnje stope preživljenja prikazane su u Tablici 8. Procijenjena stopa jednogodišnjeg preživljavanja u objedinjenoj populaciji bolesnika iz kliničkih ispitivanja faze II i III koji prethodno nisu primali kemoterapiju (N = 78) iznosila je 54,1% (95% CI:42,5 – 65,6) stopa dvogodišnjeg preživljavanja iznosila je 31,6 % (95% CI: 20,7 – 42,9) a stopa trogodišnjeg preživljavanja 23,7% (95% CI:14,3 – 34,4).

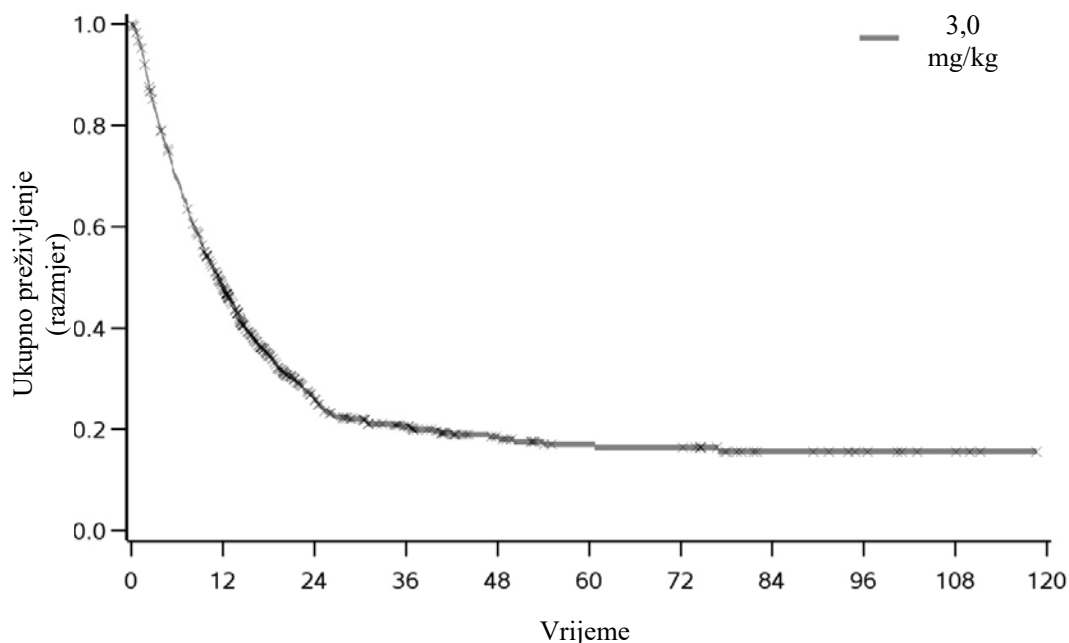
Tablica 8: Ukupno peživljenje u opservacijskim studijama		
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Medijan OS (95% CI)	14 mjeseci (12,8, 18,7)	10 mjeseci (7,0, 12,8)
OS nakon 1 godine % (95% CI)	59% (52,5, 64,3)	44% (35,5, 51,4)
OS nakon 2 godine % (95% CI)	39% (33,1, 44,8)	26% (18,9, 33,3)
OS nakon 3 godine % (95% CI)	31% (25,5, -36,7)	22% (15,5, -29,2)
OS nakon 4 godine % (95% CI)	26% (20,4, -31,3)	22% (15,5, -29,2)

Bolesnici s metastazama u mozgu u ispitivanju CA184332 imali su medijan OS od 7 mjeseci (95% CI: 5,06 - 12,81) i bolesnici bez metastaza u mozgu imali su medijan OS od 14,1 mjeseci (95% CI: 9,96-ne može se procijenti).

Bolesnici s metastazama u mozgu u ispitivanju CA184338 imali su medijan OS od 6,3 mjeseci (95% CI: 3,2 - 12,0) i bolesnici bez metastaza u mozgu imali su medijan OS od 17,7 mjeseci (95% CI: 13,6 – 12,1).

Korist liječenja ipilimumabom (s 3 mg / kg), po pitanju dugotrajnog preživljenja pokazana je u zbirnoj analizi OS podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim melanomom koji su prethodno bili liječeni i onih koji prethodno nisu bili liječeni (N = 965). Kaplan-Meierova krivulja za OS postigla je plato počevši od oko 3. godine (OS stopa = 21% [95% CI: 17-24]), koji je u nekih bolesnika produžen i do 10 godina (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Ukupno preživljenje s ipilimumabom 3 mg/kg u zbirnoj analizi



Broj s rizikom											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom ili nivolumaba u monoterapiji naspram monoterapije ipilimumabom (CA209067)

Sigurnost i djelotvornost ipilimumaba u dozi od 3mg/kg u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1mg/ml ili nivolumaba u monoterapiji naspram monoterapije ipilimumabom za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209067). Razlike između dviju skupina čija je terapija uključivala nivolumab ocjenjivale su se opisno. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici s potvrđenim neresektabilnim melanomom stadija III ili IV. Bolesnici su morali imati funkcionalni ECOG status 0 ili 1. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za liječenje raka za neresektabilan ili metastatski melanom. Prethodna adjuvantna ili neoadjuvantna terapija bila je dopuštena ako je završila najmanje 6 tjedana prije randomizacije. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, očnim/uvealnim melanomom, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama.

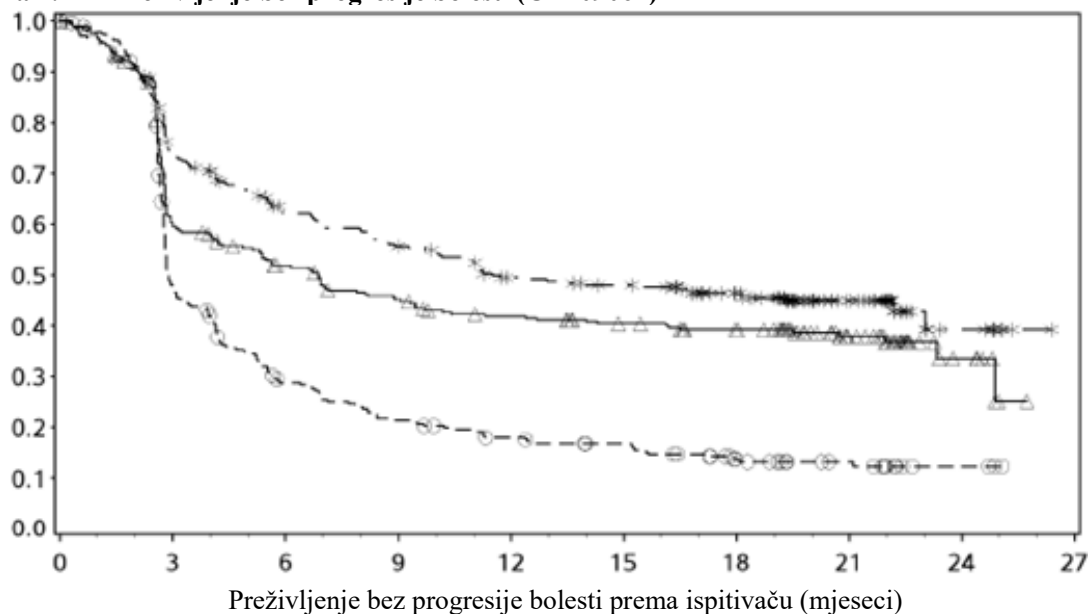
Ukupno je 945 bolesnika bilo randomizirano u skupine koje su primale ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom (n = 314), nivolumab u monoterapiji (n = 316) ili ipilimumab u monoterapiji (n = 315). Bolesnici u skupini liječenoj kombiniranom terapijom primali su nivolumab u dozi od 1 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 60 minuta te ipilimumab u dozi od 3 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, nakon čega je uslijedila monoterapija

nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Bolesnici u usporednoj skupini intravenski su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg ili placebo koji je formulacijom odgovarao nivolumabu svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, nakon čega je uslijedila primjena placeba svaka 2 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD L1 (ekspresija na tumorskoj staničnoj membrani $\geq 5\%$ naspram $< 5\%$), BRAF statusu te metastatskom stadiju prema klasifikaciji Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora provedene su 12 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 6 tjedana tijekom prve godine te svakih 12 tjedana nakon toga. Koprimaryne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti i OS. Ocjenjivali su se i ORR te trajanje odgovora.

Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između sve tri liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 18 do 90 godina), 65% bolesnika bili su muškarci, a 97% njih bijelci. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (73%) ili 1 (27%). Većina bolesnika imala je bolest stadija IV prema AJCC klasifikaciji (93%); 58% bolesnika je pri uključivanju u ispitivanje imalo bolest stadija M1c. Dvadeset i dva posto bolesnika prethodno je primalo adjuvantnu terapiju. Trideset i dva posto bolesnika imalo je melanom pozitivan na mutaciju BRAF; 26,5% bolesnika imalo je ekspresiju PD L1 na tumorskoj staničnoj membrani $\geq 5\%$. Četiri posto bolesnika imalo je metastaze u mozgu u anamnezi, a u 36% bolesnika vrijednost LDH na početku ispitivanja bila je iznad GGN a. Bolesnici s mjerljivom tumorskom ekspresijom PD L1 bili su ravnomjerno raspodijeljeni u sve tri liječene skupine. Tumorska ekspresija PD L1 određivala se uz pomoć testa PD L1 IHC 28 8 pharmDx.

Rezultati za PFS (uz minimalno praćenje od 18 mjeseci) prikazani su na Slici 2 (cjelokupna randomizirana populacija), Slici 3 (granična vrijednost tumorske ekspresije PD L1 od 5%) i Slici 4 (granična vrijednost tumorske ekspresije PD L1 od 1%).

Slika 2: Preživljenje bez progresije bolesti (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

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 (dogadaji: 161/314), medijan i 95% CI: 11,50 (8,90, 22,18).

Stopa PFS nakon 12 mjeseci i 95% CI: 49% (44, 55)

—Δ— Nivolumab (dogadaji: 183/316), medijan i 95% CI: 6,87 (4,34, 9,46).

Stopa PFS nakon 12 mjeseci i 95% CI: 42% (36, 47)

---○--- Ipilimumab (dogadaji: 245/315), medijan i 95% CI: 2,89 (2,79, 3,42).

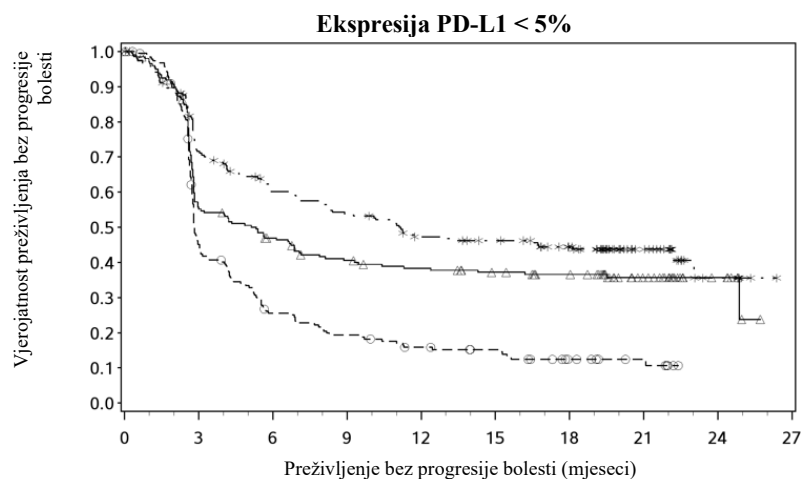
Stopa PFS nakon 12 mjeseci i 95% CI: 18% (14, 23)

Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba (primarna analiza) - HR (99.5% CI): 0.42 (0,32, 0,56); p-vrijednost: < 0.0001

Nivolumab naspram ipilimumaba (primarna analiza) - HR (99,5% CI): 0,55 (0,42, 0,73); p-vrijednost: < 0.0001

Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba (opsina analiza) - HR (95% CI): 0.76 (0,62, 0,95)

Slika 3: Preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 5% (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

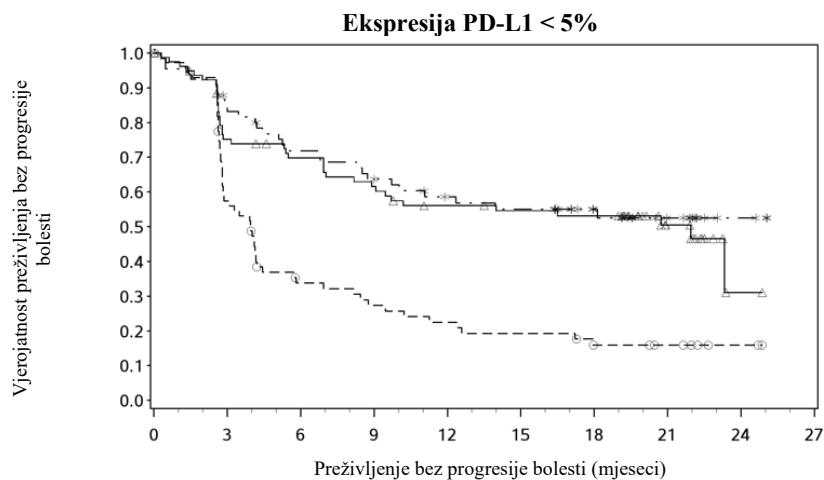
Nivolumab + ipilimumab									
210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
Nivolumab									
208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
Ipilimumab									
202	82	45	34	26	22	12	7	0	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (dogadjaji:111/210), medijan i 95% CI:11,10 (7,98, 22,18)
- △— Nivolumab (dogadjaji:125/208), medijan i 95% CI: 5,32 (2,83, 7,06)
- Ipilimumab (dogadjaji:159/202), medijan i 95% CI: 2,83 (2,76, 3,09)

Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda: 0,42 (0,33, 0,54)

Nivolumab naspram.ipilimumaba - omjer hazarda: 0,57 (0,45, 0,72)

Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda: 0,74 (0,58, 0,96)



Broj ispitanika pod rizikom

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 (dogadaji: 29/68), medijan i 95% CI: N.D. (9,72, N.D.)

—Δ— Nivolumab (dogadaji:38/80), medijan i 95% CI: 21,95 (8,90, N.D.)

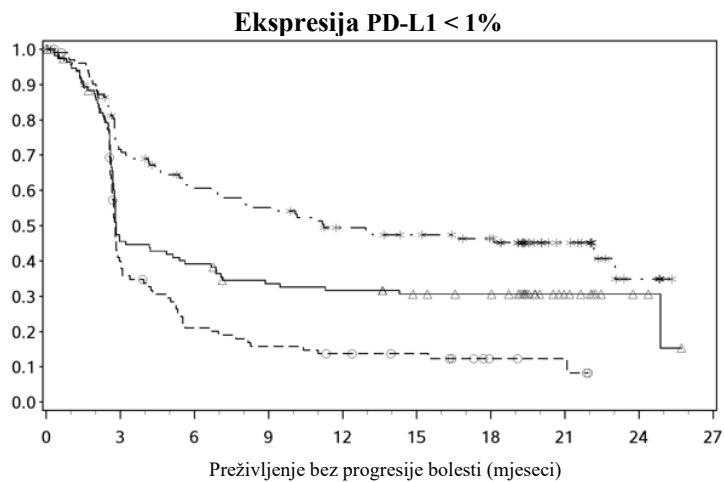
---○--- Ipilimumab (dogadaji: 57/75), medijan i 95% CI: 3.94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda 0,35 (0,22, 0,55)

Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda: 0,41 (0,27, 0,62)

Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda: 0,87 (0,54, 1,41)

Slika 4 Preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 1% (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

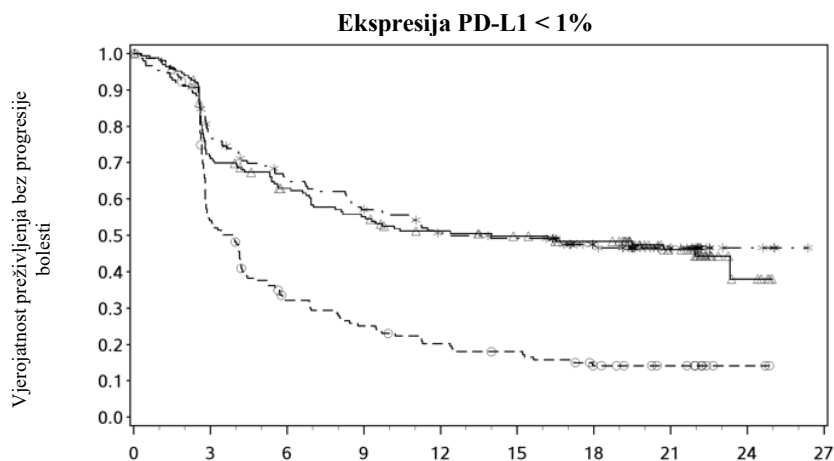
Nivolumab + ipilimumab									
123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Nivolumab									
117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
Ipilimumab									
113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (dogadaji: 63/123), medijan i 95% CI: 11,24 (6,93, 23,03)
- △— Nivolumab (dogadaji: 77/117), medijan i 95% CI: 2,83 (2,76, 5,13)
- Ipilimumab (dogadaji 87/113), medijan i 95% CI: 2,79 (2,66, 2,96)

Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda 0,39 (0,28, 0,54)

Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda 0,65 (0,48, 0,88)

Nivolumab+ipilimumab naspram.nivolumaba -omjer hazarda: 0,60 (0,43, 0,84)



Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)

Broj ispitanika pod rizikom

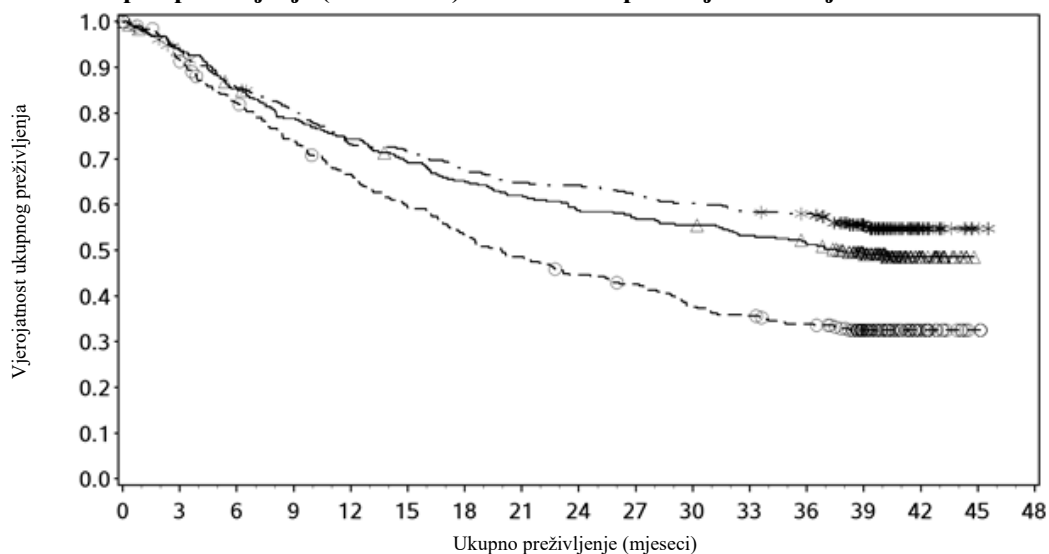
Nivolumab + ipilimumab									
155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
Nivolumab									
171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
Ipilimumab									
164	83	46	36	28	24	16	10	2	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (dogadaji: 77/155), medijan i 95% CI: 12,35 (8,74, N.D.)
 - △— Nivolumab (dogadaji 86/171), medijan i 95% CI: 14,00 (7,03, N.D)
 - Ipilimumab (dogadaji 129/164), medijan i 95% CI: 3.91 (2,83, 4,17)
- Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda: 0,42 (0,31, 0,55)
 Nivolumab naspram ipilimumaba -omjer hazarda 0.44 (0.34, 0.58)
 Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba -omjer hazarda: 0,94 (0,69, 1,28)

Završna analiza OS-a provedena je nakon što su svi bolesnici praćeni najmanje 28 mjeseci. Rezultati za OS dobiveni u dodatnoj analizi provedenoj nakon minimalnog praćenja od 36 mjeseci pokazuju ishode koji odgovaraju prvobitnoj analizi. Rezultati za OS dobiveni ovom analizom nakon praćenja prikazani su na Slici 5. (svi randomizirani bolesnici), Slici 6. (uz graničnu vrijednost tumorske ekspresije PD L1 od 1%) i u Tablici 9 (uz graničnu vrijednost tumorske ekspresije PD L1 od 5%).

Analiza OS a nije bila prilagođena za uključivanje kasnijih terapija. Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 31,8% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, 44,3% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji te 62,2% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom. Naknadnu imunoterapiju (uključujući anti PD1 terapiju, anti-CTLA 4 protutijela ili neku drugu imunoterapiju) primilo je 14,6% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, 29,1% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji te 44,1% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom.

Slika 5: Ukupno preživljenje (CA209067) – minimalno praćenje od 36 mjeseci



Broj ispitanika pod rizikom

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 (dogadaji: 139/314), medijan i 95% CI: N.D. (38.18, N.D.)
 Stopa OS 95% CI nakon 12 mjeseci 73% (68, 78), 24 mjeseci: 64% (59, 69), i 36 mjeseci: 58% (52, 63)
- △— Nivolumab (dogadaji 158/316), medijan i 95% CI: 37.59 mjeseci (29.08, N.D.)
 OS stopa i 95% CI at 12 mjeseci 74% (69, 79), 24 months: 59% (53, 64), and 36 months: 52% (46, 57)
- Ipilimumab (dogadaji 206/315), medijan i 95% CI: 19.94 mjeseci (16,85, 24,61)

OS sstopa i 95% CI nakon 12 mjeseci: 67% (61, 72), 24 mjeseci: 45% (39, 50), i 36 mjeseci 34% (29, 39)

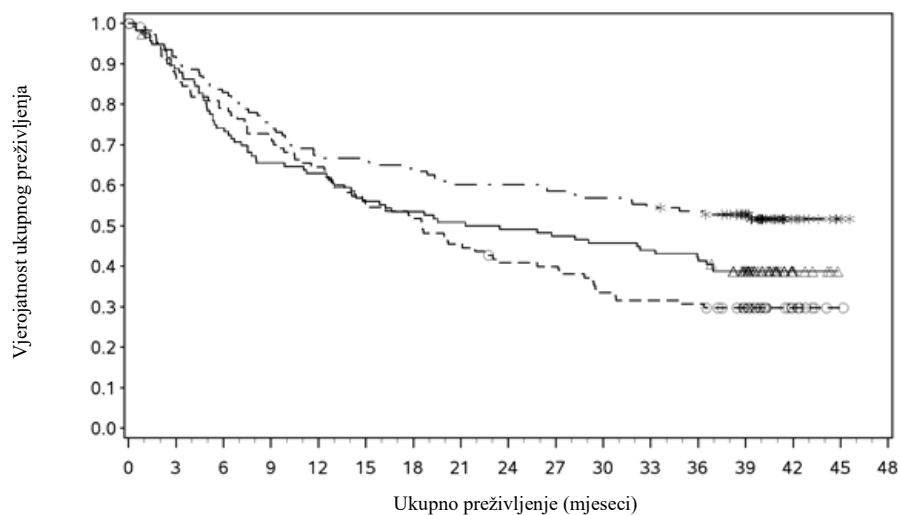
Nivolumab+ipilimumab naspram ipilimumaba (primarna analiza) - HR (95% CI): 0.55 (0,45, 0,69); p-vrijednost: <0.0001

Nivolumab naspram ipilimumaba (primarna analiza) - HR (95% CI): 0,65 (0,53, 0,80); p-vrijednost <0.0001

Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba (opisna analiza) - HR (95% CI): 0.85 (0.68, 1,07)

Slika 6: Ukupno preživljenje prema ekspresiji PD L1: granična vrijednost od 1% (CA209067) – minimalno praćenje od 36 mjeseci

Ekspresija PD-L1 < 1%



Broj bolesnika pod rizikom

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 (dogadaji:59/123), medijan i d 95% CI:

N.D. (26.45, N.D.)

—△—

---○---

Nivolumab (dogadaji 71/117), medijan i 95% CI: 23,46 mjeseci (13,01, 36,53)

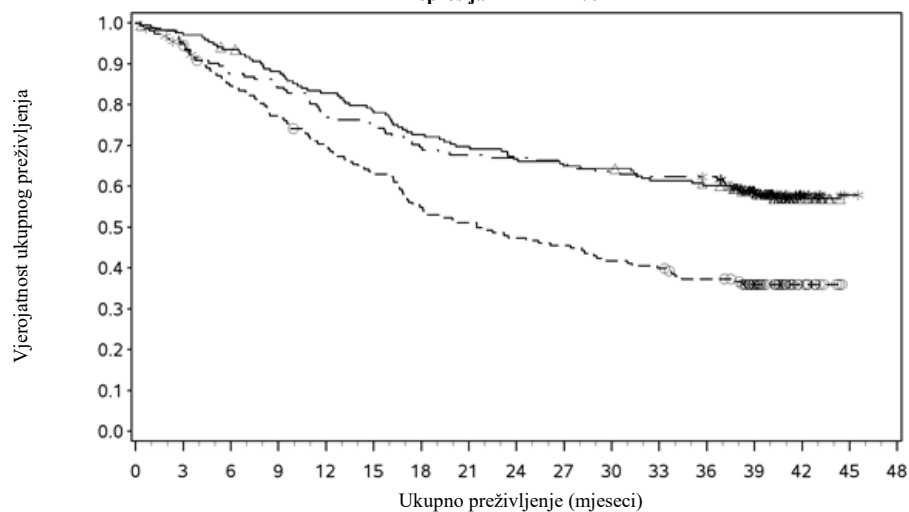
Ipilimumab (dogadaji: 77/113), medijani 95% CI: 18,56 mjeseci (13,67, 23,20)

Nivolumab+Ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda: 0,59 (0,42, 0,82)

Nivolumab naspram ipilimumaba -omjer hazarda 0,84 (0,61, 1,16)

Nivolumab+ipilimumab naspram nivolumaba - omejr hazaarda: 0,70 (0,49, 0,99)

Ekspresija PD-L1 < 1%



Broj ispitanika pod rizikom																
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 događaji: 63/155), medijan i d 95% CI: N. D. (39,06, N.D.)
 ---Δ--- Nivolumab (događaji: 71/171), medijan i 95% CI: N.D. (40,21, N.D.)
 ---○--- Ipilimumab (događaji: 103/164), medijan i 95% CI: 21.49 mjeseci(16.85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab naspram. ipilimumaba - omjer hazarda 0,55 (0,40, 0,75)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda: 0,54 (0,40, 0,73)
 Nivolumab+Ipilimumab naspram. nivolumab aomjer hazarda: 1.02 (0.73, 1.43)

Tablica 9: Sažetak ukupnog preživljenja prema ekspresiji PD L1: granična vrijednost od 5% - CA209067 – minimalno praćenje od 36 mjeseci

Tumorska ekspresija PD L1	n	nivolumab + ipilimumab Median OS (95% CI)	n	ipilimumab Median OS (95% CI)	Omjer hazarda (95% CI)
<5%	210	NP (32,72, NP)	202	18,40 (13,70, 22,51)	0,56 (0,43, 0,72)
≥5%	68	NP (39,06, NP)	75	28,88 (18,10; NP)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab Medijan OS a (95% CI)	ipilimumab Medijan OS a (95% CI)		Omjer hazarda (95% CI)
< 5%	208	35,94 (23,06; NP)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
□ 5%	80	NP (35,75; NP)	75	28,88 (18,10; NP)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Medijan OS a (95% CI)	nivolumab Medijan OS a (95% CI)		Omjer hazarda (95% CI)
< 5%	210	NP (32,72; NP)	208	35,94 (23,06; NP)	0,82 (0,62; 1,08)
□ 5%	68	NP (39,06; NP)	80	NP (35,75; NP)	0,99 (0,59; 1,67)

NP = nije postignuto

Minimalno praćenje za analizu ORR-a iznosilo je 28 mjeseci. Odgovori su sažeto prikazani u tablici 10.

Tablica 10: Objektivni odgovor (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n=316)	nivolumab (n=316)
Objektivni odgovor	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(53,3, 64,4)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Omjer izgleda (naspram ipilimumaba)	6,50	3,54	
(99,5% CI)	(3,81, 11,08.)	(2,10, 5,95)	
Potpun odgovor	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Djelomičan odgovor	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Stabilna bolest	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Trajanje odgovora			
Medijan (raspon), mjeseci	Nije postignut (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31.1 (0 ⁺ - 32.3 ⁺)	18.2 (0 ⁺ - 31.5 ⁺)
Udio s trajanjem ≥ 12 mjeseci	64%	70%	53%
Udio s trajanjem ≥ 24 mjeseci	50%	49%	32%
ORR (95% CI) prema tumorskoj ekspresiji PD-L1			
<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

⁺ označava cenzurirano opažanje

Obje skupine čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su značajne korisne učinke na PFS i OS te veći ORR u odnosu na monoterapiju ipilimumabom. Opaženi rezultati za PFS nakon 18 mjeseci praćenja te rezultati za ORR i OS nakon 28 mjeseci praćenja bili su dosljedno primijećeni u svim podskupinama bolesnika, uključujući početni funkcionalni ECOG status, BRAF status, metastatski stadij, dob, metastaze u mozgu u anamnezi i početnu vrijednost LDH. Ovi su se opaženi rezultati za OS održali i nakon minimalnog praćenja od 36 mjeseci.

Među 128 bolesnika koji su nakon 18 mjeseci praćenja prekinuli liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom zbog nuspojave, medijan PFS a iznosio je 16,7 mjeseci (95% CI: 10,2; N.D). Među 131 bolesnikom koji je nakon 28 mjeseci praćenja prekinuo liječenje kombiniranom terapijom zbog nuspojave, ORR je iznosio 71% (93/131), 20% (26/131) bolesnika ostvarilo je potpuni odgovor, a medijan OS a nije postignut.

Obje skupine čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su veće stope objektivnog odgovora nego skupina liječena samo ipilimumabom, neovisno o razini ekspresije PD L1. ORR je nakon 28 mjeseci praćenja bio veći uz kombinaciju nivolumaba i ipilimumaba nego uz monoterapiju nivolumabom kod svih razina tumorske ekspresije PD L1 (Tablica 9), a najbolji ukupni odgovor bio je potpuni odgovor u korelaciji s poboljšanom stopom preživljenja.

Nakon 28 mjeseci praćenja, medijan trajanja odgovora u bolesnika s razinom tumorske ekspresije PD L1 ≥ 5% nije postignut u skupini liječenoj kombiniranom terapijom (raspon: 0+ 31,6⁺), kao ni u skupini liječenoj monoterapijom nivolumabom (raspon: 2,8-30,6⁺) te skupini liječenoj monoterapijom ipilimumabom (raspon: 1,4 30,6⁺). Medijan trajanja odgovora u bolesnika s razinom tumorske ekspresije PD L1 < 5% nije postignut (raspon: 0⁺ 33,3⁺) u skupini liječenoj kombiniranom terapijom,

kao ni u skupini liječenoj monoterapijom nivolumabom (raspon: 0⁺ 32,3⁺), dok je u skupini liječenoj monoterapijom ipilimumabom iznosio 18,2 mjeseca (raspon: 0,0⁺ 31,5⁺).

Ne može se pouzdano ustanoviti jasna granična vrijednost za ekspresiju PD L1 kada se razmatraju relevantne mjere ishoda u smislu tumorskog odgovora, PFS a i OS a. Rezultati eksploracijskih multivarijantnih analiza identificirali su značajke bolesnika i tumora (funkcionalni ECOG status, metastatski stadij, početnu vrijednost LDH, BRAF status, PD L1 status i spol) koje mogu utjecati na preživljenje.

Djelotvornost prema BRAF statusu: Nakon 18 mjeseci praćenja, bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom imali su medijan PFS a od 15,5 mjeseci (95% CI: 8,0; N.D.) odnosno 11,3 mjeseca (95% CI: 8,3; 22,2), dok su bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji imali medijan PFS a od 5,6 mjeseci (95% CI: 2,8; 9,3) odnosno 7,1 mjesec (95% CI: 4,9; 14,3). Nakon 28 mjeseci praćenja, bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom imali su ORR od 67,6% (95% CI: 57,7; 76,6; n = 102) odnosno 54,7% (95% CI: 47,8; 61,5; n = 212), dok su bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji imali ORR od 36,7% (95% CI: 27,2; 47,1; n = 98) odnosno 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Nakon 28 mjeseci praćenja, medijan OS a nije postignut ni u jednoj skupini čija je terapija uključivala nivolumab, neovisno o BRAF statusu. Omjeri hazarda za OS uz ipilimumabom u kombinaciji s nivolumabom naspram nivolumaba u monoterapiji iznosili su 0,71 (95% CI: 0,45; 1,13) za bolesnike pozitivne na mutaciju BRAF[V600] te 0,97 (95% CI: 0,74; 1,28) za bolesnike s divljim tipom gena BRAF.

Randomizirano ispitivanje ipilimumabom faze 2 u kombinaciji s nivolumabom i ipilimumaba (CA209069)

Ispitivanje CA209069 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 2 u kojem se kombinacija nivolumaba i ipilimumaba uspoređivala s monoterapijom ipilimumabom u 142 bolesnika s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom sa sličnim uključnim kriterijima onima u ispitivanju CA209067, a primarna analiza obuhvatila je bolesnike oboljele od melanoma s divljim tipom gena BRAF (77% bolesnika). ORR prema ocjeni ispitivača iznosio je 61% (95% CI: 48,9; 72,4) u skupini liječenoj kombiniranom terapijom (n = 72) naspram 11% (95% CI: 3,0; 25,4) u skupini liječenoj ipilimumabom (n = 37). Procijenjene stope OS a nakon 2 i 3 godine iznosile su 68% (95% CI: 56, 78) odnosno 61% (95% CI: 49, 71) za kombiniranu terapiju (n = 73) te 53% (95% CI: 36, 68) odnosno 44% (95% CI: 28, 60) za monoterapiju ipilimumabom (n = 37).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje CA184070 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 1 s postupnim povećanjem doze ipilimumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 1 do ≤ 21 . godine s mjerljivim/procjenjivim, neliječivim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim malignim tumorima koji nisu imali drugu opciju liječenja standardnom terapijom. Ispitivanje je uključivalo 13 bolesnika < 12 godina i 20 bolesnika ≥ 12 godina. Ipilimumab se primjenjivao svaka 3 tjedna po jedna doza ukupno 4 doze i onda svakih 12 tjedana u slučaju da nije bilo toksičnosti koja utječe na primjenu sljedeće doze (eng. dose limiting toxicity DLT) i progresije bolesti. Primarne mjere ishoda su bile sigurnost i farmakokinetika (PK). U bolesnika u dobi od 12 i više godina s uznapredovalim melanomom primjenjivao se ipilimumab u dozi od 5mg/kg u tri bolesnika i ipilimumab u dozi od 10mg/kg u dva bolesnika. Stabilna bolest postignuta je u dva bolesnika na ipilimumabu u dozi od 5mg/kg, kod jednog u trajanju > 22 mjeseca.

Ispitivanje CA184178 bilo je nerandomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 u adolescentih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s prethodno liječenim ili neliječnim neresektabilnim malignim melanomom stadija III ili IV. Ipilimumab se primjenjivao svaka 3 tjedna po jedna doza, ukupno 4 doze. Primarna mjera ishoda bilo je 1-godišnje preživljavanje. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti najbolja ukupna stopa odgovora, (engl. *best overall response rate BORR*) stabilna bolest (engl. *stable disease -SD*), stopa kontrole bolesti (engl. *disease control rate DCR*) i preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival PFS*) bile su temeljene na modificiranim WHO kriterijima i određene procjenom ispitivača. Također se ocijenjivalo ukupno preživljenje (engl. *overall survival OS*). Procjena tumora je rađena u 12. tjednu. Svi bolesnici su praćeni barem 1 godinu.

Ipilimumab u dozi od 3 mg/kg je primjenjivan je u 4 bolesnika. a ipilimumab u dozi od 10 mg/kg je primjenjen u osam bolesnika. Većina bolesnika je bilo muškog spola (58%) i bijele rase (92%). Medijan starosti je bio 15 godina. Stabilna bolest postignuta je u trajanju od 260 dana u jednog bolesnika na ipilimumabu u dozi od 3mg/kg i otprilike 14 mjeseci u jednog bolesnika na ipilimumabu u dozi od 10 mg/kg. Dva bolesnika liječena ipilimumabom u dozi od 10 mg/kg doživjela su djelomični odgovor, jedan od kojih je imao odgovor u trajanju duljem od 1 godine. Dodatni rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u CA184178		
	Ipilimumab 3 mg/kg N= 4	Ipilimumab 10 mg/kg N= 8
1-godišnji 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)
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NP ^a)
Medijan OS (mjeseci) (95% CI)	18,2 (8,9, 18,2)	Nije dostignuto (5,2, NP)

^a NP= nije procjenjivo (engl, *not estimable*)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ipilimumaba ispitivala se u 785 bolesnika s uznapredovalim melanomom koji su u uvodnoj terapiji primali doze u rasponu od 0,3 do 10 mg/kg svaka 3 tjedna do ukupno 4 doze. Pronašlo se da su C_{max} , C_{min} i AUC ipilimumaba proporcionalne dozi u ispitivanom rasponu doza. Nakon ponovljenih doza ipilimumaba primijenjenih svaka 3 tjedna pronašlo se da se klirens ne mijenja s vremenom, a na temelju indeksa nakupljanja primijećeno je minimalno sistemsko nakupljanje od 1,5 puta ili manje. Stanje dinamičke ravnoteže ipilimumaba postiglo se do primjene treće doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike dobile su se sljedeće srednje vrijednosti (postotak koeficijenta varijacije) parametara za ipilimumab: poluvrijeme eliminacije od 15,4 dana (34,4%), sistemski klirens od 16,8 ml/h (38,1%) i volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže od 7,47 l (10,1%). Srednji (postotak koeficijenta varijacije) C_{min} ipilimumaba postignut u stanju dinamičke ravnoteže uz uvodni režim od 3 mg/kg iznosio je 19,4 µg/ml (74,6%).

Klirens ipilimumaba povećavao se s povećanjem tjelesne težine i povećanim LDH na početku; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu zbog povišene razine LDH ili tjelesne težine nakon primjene na temelju mg/kg. Na klirens nisu utjecali dob (raspon, 23-88 godina), spol, istovremeno uzimanje budesonida ili dakarbazina, opće stanje bolesnika, HLA-A2*0201 status, blago oštećenje funkcije jetre, oštećenje funkcije bubrega, imunogenost ni prethodna antitumorska terapija. Utjecaj rase nije se ispitivao, jer nije bilo dovoljno podataka za nebjelačke etničke skupine. Nisu provedena kontrolirana ispitivanja kako bi se procijenila farmakokinetika ipilimumaba u pedijatrijske populacije ili u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

S obzirom na analizu odgovora na izloženost u 497 bolesnika s uznapredovalim melanomom, OS nije ovisio o prethodnoj sistemskoj antitumorskoj terapiji, a povećavao se s porastom minimalnih koncentracija ipilimumaba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C_{minss}).

Yervoy u kombinaciji s ipilimumabom Kod primjene ipilimumaba u dozi od 3 mg/kg, u kombinaciji s nivolumabom u dozi od 1 mg/kg nivolumab nije utjecao na klinrens ipilimumaba.

Kod primjene kombinirane terapije, protutijela na ipilimumab nisu utjecala na klirens ipilimumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim melanomom, postojeće blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na klirens

ipilimumaba. Klinički i farmakološki podaci o primjeni lijeka u bolesnika s postojećim teškim oštećenjem funkcije bubrega su malobrojni; ne može se utvrditi potencijalna potreba za prilagođavanjem doze.

Oštećenje funkcije jetre

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim melanomom, postojeće blago oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na klirens ipilimumaba. Klinički i farmakokinetički podaci o primjeni lijeka u bolesnika s postojećim umjerenim oštećenjem funkcije jetre su malobrojni; ne može se utvrditi potencijalna potreba za prilagođavanjem doze. U kliničkim ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici s postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Na temelju PK analize populacije, koristeći dostupne zbirne podatke od 565 bolesnika iz 4 ispitivanja faze 2 (N=521) i 2 pedijatrijska ispitivanja (N=44), klirens ipilimumaba povećao se s povećanjem početne tjelesne mase. Dob (2-87 godina) nije imala klinički značajn učinak na klirens ipilimumaba. U adolescentnih bolesnika u dobi od ≥ 12 do < 18 godina procjenjena geometrijska srednja vrijednost klirensa (CL) je 8,72 mL/h. Izloženost u adolescenata bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali isti broj mg/kg. Na temelju simulacije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika usporediva izloženost postignuta je u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri preporučenoj dozi od 3 mg/kg svaka 3 tjedna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima ponovljene intravenske doze u majmuna, ipilimumab se općenito dobro podnosio. Imunološki posredovane nuspojave nisu bile često primijećene (~3%), a uključivale su kolitis (koji je u jednom slučaju imao smrtni ishod), dermatitis i infuzijsku reakciju (moguće zbog akutnog oslobađanja citokina kao posljedice velike brzine injekcije). Smanjenje težine štitne žlijezde i testisa vidjelo se u jednom ispitivanju bez popratnih patohistoloških nalaza; klinička važnost tog nalaza nije poznata.

Učinci ipilimumaba na prenatalni i postnatalni razvoj ispitivani su u jednom istraživanju na makaki majmunima. Skotne su majmunice primale ipilimumab svaka 3 tjedna od početka organogeneze u prvom tromjesečju sve do okota, a razine izloženosti (AUC) bile su slične ili više od onih kod kliničke primjene ipilimumaba u dozi od 3 mg/kg. U prva dva tromjesečja skotnosti nisu zabilježeni štetni učinci na reprodukciju povezani s liječenjem. Počevši od trećeg tromjesečja, u obje skupine koje su primale ipilimumab zabilježena je veća učestalost pobačaja, mrtvookočenih mladunaca, prijevremenih okota (uz odgovarajuće smanjenje okotne težine) i mortaliteta mladunčadi u odnosu na životinje u kontrolnoj skupini; ovi su nalazi bili ovisni o dozi. Osim toga, u dvoje mladunčadi izložene ipilimumabu *in utero* utvrđene su vanjske ili visceralne razvojne anomalije urogenitalnog sustava. Jedna je ženka imala jednostranu agenezu lijevog bubrega i mokraćovoda, a jedan mužjak neperforiranu mokraćnu cijev te s time povezanu opstrukciju mokraćne i supkutani edem skrotuma. Nije jasna povezanost tih anomalija s liječenjem.

Ispitivanja kojima bi se procijenile mutagenost i kancerogenost ipilimumaba nisu provedena. Ispitivanja utjecaja na plodnost nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Trometamin klorid (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediol klorid)

Natrijev klorid

Manitol (E421)

Pentetatna kiselina (dietilentriaminpentaacetatna kiselina)

Polisorbat 80
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

3 godine

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stanovišta, nakon otvaranja lijek se treba odmah primijeniti infuzijom ili razrijediti i primijeniti infuzijom. Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost nerazrijeđenog ili razrijeđenog koncentrata (između 1 i 4 mg/ml) u primjeni iznosi 24 sata na temperaturi od 25°C i od 2°C do 8°C. Ukoliko se odmah ne primijeni, otopina za infuziju (nerazrijeđena ili razrijeđena) može se čuvati do 24 sata u hladnjaku (2°C do 8°C) ili na sobnoj temperaturi (20°C do 25°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i zaštitnim zatvaračem (aluminij). Veličina pakiranja od 1 bočice.

40 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i zaštitnim zatvaračem (aluminij). Veličina pakiranja od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek treba pripremiti obučeno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, s osobitom pažnjom na asepsu.

Izračunavanje doze:

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg. Na temelju te propisane doze, izračunajte ukupnu dozu koja će se primijeniti. Može biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka YERVOY da se bolesniku primijeni ukupna doza.

- Jedna bočica od 10 ml koncentrata lijeka YERVOY sadrži 50 mg ipilimumaba; jedna bočica od 40 ml sadrži 200 mg ipilimumaba.
- Ukupna doza ipilimumaba u mg = bolesnikova tjelesna težina u kg × propisana doza u mg/kg.
- Volumen koncentrata lijeka YERVOY za pripremu doze (ml) = ukupna doza u mg, podijeljena s 5 (jačina koncentrata lijeka YERVOY je 5 mg/ml).

Priprema infuzije:

Tijekom pripremanja infuzije pazite na aseptičko rukovanje lijekom.

YERVOY se može koristiti za intravensku primjenu:

- bez razrjeđivanja, nakon prijenosa u infuzijski spremnik pomoću odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili
- nakon razrjeđivanja originalnog volumena koncentrata do 5 puta (do 4 dijela otopine za razrjeđivanje na 1 dio koncentrata). Konačna koncentracija treba biti u rasponu od 1 do 4 mg/ml. Kako biste razrijedili koncentrat lijeka YERVOY, možete koristiti:
 - otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%); ili
 - otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)

1. KORAK

- Ostavite odgovarajući broj bočica lijeka YERVOY da odstoje na sobnoj temperaturi približno 5 minuta.
- Provjerite da li koncentrat lijeka YERVOY sadrži čestice i da li je promijenio boju. Koncentrat lijeka YERVOY bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati nekoliko (malu količinu) čestica. Nemojte ga koristiti ukoliko je prisutna veća količina čestica ili postoje znakovi promjene boje.
- Izvucite potreban volumen koncentrata lijeka YERVOY pomoću odgovarajuće sterilne štrcaljke.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili intravensku vrećicu (PVC ili ne-PVC).
- Ako je potrebno, razrijedite potrebnim volumenom otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Za lakšu pripremu, koncentrat se može prebaciti izravno u prethodno napunjenu vrećicu koja sadrži odgovarajuće volumene otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju. Lagano promiješajte infuziju kružnim pokretima ruke.

Primjena:

Infuzija lijeka YERVOY ne smije se primijeniti kao brza intravenska injekcija ili bolus injekcija. Primijenite infuziju lijeka YERVOY intravenski u trajanju od 90 minuta.

Infuzija lijeka YERVOY ne smije se primijeniti u isto vrijeme ni kroz istu intravensku liniju s drugim lijekovima. Za infuziju koristite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite komplet za infuziju i ugrađeni sterilni, nepirogeni filter koji slabo veže proteine (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka YERVOY kompatibilna je sa:

- infuzijskim kompletom od PVC-a
- linijskim ugrađenim filtrima od polietersulfona (0,2 µm do 1,2 µm) i najlona (0,2 µm)

Na kraju infuzije isperite liniju otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Sjedinjene Američke Države

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalaziu Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacijerizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati YERVOY dobiju sljedeće:

- brošuru s čestim pitanjima za zdravstvene radnike.
- brošuru s informacijama za bolesnika uključujući Karticu s upozorenjima.

:Najvažniji elementi brošure s informacijama za zdravstvene radnike:

- Kratke uvodne informacije o ipilimumabu (indikacija i namjena brošure).
- Popis značajnih imunološki uzrokovanih nuspojava i njihovih simptoma, sukladno navodima u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka:
 - upala gastrointestinalnog trakta, poput kolitisa, koja može dovesti do perforacije crijeva
 - upala jetre, poput hepatitisa, koja može izazvati zatajenje jetre
 - upala kože koja može izazvati ozbiljne kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza)
 - upala živaca koja može izazvati neuropatiju
 - upala u endokrinom sustavu, uključujući nadbubrežne žlijezde, hipofizu ili štitnjaču
 - upala očiju
 - druge imunološki uzrokovane nuspojave (npr. pneumonitis, glomerulonefritis, višorgansko zatajenje...)
 - teška infuzijska reakcija.
- Upozorenje da ipilimumab može izazvati ozbiljne nuspojave u brojnim dijelovima tijela koje mogu imati smrtni ishod i zahtijevaju brzu intervenciju, kako je opisano u smjernicama za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava u dijelu 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka.
- Važnost procjene rezultata testova jetrene funkcije, TSH-a i znakova/simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava prije svake terapije.
- Praćenje bolesnika zbog mogućeg kasnog nastupa imunološki uzrokovanih nuspojava (mjesecima nakon liječenja).
- Podsjetnik da bolesnicima daju brošuru s informacijama za bolesnike i da bolesnike ili njihove njegovatelje nauče koji su simptomi imunološki uzrokovanih nuspojava te da ih odmah moraju prijaviti liječniku.

Najvažniji elementi brošure s informacijama za bolesnika i Kartice s upozorenjima:

- Kratke uvodne informacije o indikaciji ipilimumaba i namjeni brošure.
- Informacija o tome da ipilimumab može izazvati ozbiljne nuspojave u brojnim dijelovima tijela koje mogu imati smrtni ishod i moraju se odmah liječiti.
- Zahtjev bolesniku da prije liječenja obavijesti liječnika o svim medicinskim problemima.
- Opis glavnih simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava i naglašavanje da je važno da bolesnik odmah obavijesti nadležnog liječnika ako se simptomi pojave, ne prolaze ili se pogoršavaju.
 - probavni sustav: proljev, krvava stolica, bol u trbuhu, mučnina ili povraćanje
 - jetra: žutilo kože ili bjeloočnica
 - koža: osip, mjehurići na koži i/ili ljuštenje kože, afte u ustima
 - oči: zamagljen vid, promjene vida, bol u očima
 - opći simptomi: vrućica, glavobolja, umor, omaglica ili nesvjestica, tamna boja mokraće, krvarenje, slabost, utnulost nogu, ruku ili lica, promjene ponašanja poput slabljenja spolne želje, razdražljivosti ili zaboravljivosti.
- Naglasiti da je važno da bolesnik ne pokušava sam liječiti niti jedan simptom prije nego se posavjetuje sa zdravstvenim radnikom.
- Internetsku poveznicu na Uputu o lijeku na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA).

- Naglasiti da je važno da bolesnik uvijek sa sobom nosi Karticu s upozorenjima za bolesnika, koja se može odvojiti od upute i držati u novčaniku, kako bi je mogao pokazati pri svakom posjetu nekom drugom zdravstvenom radniku koji nije propisao lijek (npr. radnici u hitnoj službi). Kartica podsjeća bolesnika na najvažnije simptome koje odmah mora prijaviti liječniku ili medicinskoj sestri. Ona sadrži i naputke da se zabilježe kontaktni podaci nadležnog liječnika te upozorenje drugim liječnicima da se bolesnik liječi ipilimumabom.

Nositelj odobrenja će prije stavljanja lijeka na tržište u pojedinoj državi članici usuglasiti oblik i sadržaj navedenih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
ipilimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 5 mg ipilimumaba.
Jedna bočica sadrži 50 mg ipilimumaba.
Jedna bočica sadrži 200 mg ipilimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamin klorid, natrijev klorid, manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbitat 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

<NN:>

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

YERVOY 5 mg/ml sterilni koncentrat
ipilimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 5 mg ipilimumaba.
Jedna bočica sadrži 50 mg ipilimumaba.
Jedna bočica sadrži 200 mg ipilimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamin klorid, natrijev klorid, manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sterilni koncentrat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju ipilimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je YERVOY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primiti YERVOY
3. Kako primjenjivati YERVOY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati YERVOY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je YERVOY i za što se koristi

YERVOY sadrži djelatnu tvar ipilimumab, bjelančevinu koja pomaže stanicama Vašeg imunološkog sustava da napadnu i unište stanice raka.

Ipilimumab sam se koristi za liječenje uznapredovalog melanoma (vrsta raka kože) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

Ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom se koristi u liječenju uznapredovalog melanoma (vrsta raka kože) u odraslih.

YERVOY se može primjenjivati u kombinaciji s nivolumabom, i važno je da pročitate i uputu o tom lijeku. Ako imate bilo kakvih pitanja o ipilimumabu, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primiti YERVOY

Ne smijete primiti YERVOY

- ako ste **alergični** na ipilimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, **obratite se svom liječniku.**

Upozorenja i mjere opreza

- Obratite se svom liječniku prije nego primite YERVOY.
 - **upala debelog crijeva (kolitis)** koja se može pogoršati do krvarenja i puknuća crijeva. Znakovi i simptomi kolitisa mogu uključivati proljev (vodenastu, rijetku ili mekanu stolicu), učestalije pokrete crijeva no obično, krv u stolici ili tamnije obojanu stolicu, bolove ili osjetljivost u području trbuha.
 - **plućne tegobe**, poput otežana disanja ili kašlja. To mogu biti znakovi upale pluća (pneumonitisa ili intersticijske bolesti pluća).
 - **upala jetre (hepatitis)** koja može dovesti do zatajenja jetre. Znakovi i simptomi hepatitisa mogu uključivati žutilo bjeloočnica ili kože (žuticu), bol u desnoj strani trbuha, umor.
 - **upala kože** koja može dovesti do teških kožnih reakcija (poznate kao toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim

simptomima (DRESS)). Znakovi i simptomi teške kožne reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom ili bez njega, guljenje kože, suhu kožu, vrućicu, umor, oticanje lica ili limfnih žlijezda, povećanje eozinofila (vrste bijelih krvnih stanica) i učinke na jetru, bubrege ili pluća. Imajte na umu da se DRESS reakcija može razviti tjednima ili mjesecima nakon Vaše zadnje doze.

- **upala živaca** koja može dovesti do paralize. Simptomi tegoba sa živcima mogu uključivati mišićnu slabost, obamrlost ili trnce u šakama ili stopalima, gubitak svijesti ili poteškoće s buđenjem.
- **upalu bubrega ili bubrežne tegobe** Znakovi i simptomi mogu uključivati odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije ili smanjen volumen mokraće.
- **upala žlijezda koje proizvode hormone** (osobito hipofize, nadbubrežne i štitne žlijezde) koji mogu utjecati na rad tih žlijezda. Znakovi i simptomi neispravnog rada žlijezda mogu uključivati glavobolje, zamagljen ili dvostruki vid, umor, smanjeni spolni nagon, promjene u ponašanju.
- **šećernu bolest** (simptomi uključuju prekomjernu žeđ, mokrenje uvelike povećane količine mokraće, pojačan tek praćen gubitkom tjelesne težine, osjećaj umora, omamljenost, slabost, depresiju, razdražljivost i opće loše osjećanje) ili **dijabetičku ketoacidozu** (kiselinu u krvi koja nastaje kao posljedica šećerne bolesti).
- **upalu mišića**, kao što su miokarditis (upala srčanog mišića), miozitis (upala mišića) i rabdomioliza (ukočenost mišića i zglobova, grčenje mišića). Znakovi i simptomi mogu uključivati bol, ukočenost i slabost mišića, bol u prsnom košu ili jak umor.
- **upala očiju**. Znakovi i simptomi mogu uključivati crvenilo oka, bol u oku, tegobe s vidom ili zamagljen vid.
- **hematofagna histiocitoza**. Rijetka bolest u kojoj imunološki sustav proizvodi previše stanica koje se u normalnom stanju bore protiv infekcija a zovu se histiociti i limfociti. Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećane limfne čvorove, teškoće s disanjem, laku pojavu modrica, poremećaje bubrega i srčane probleme.

Odmah obavijestite liječnika ako imate neke od ovih znakova ili simptoma ili se oni pogoršavaju. **Nemojte pokušavati liječiti simptome drugim lijekovima.** Liječnik Vam može dati druge lijekove kako bi spriječio teže komplikacije i ublažio Vaše simptome, odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka YERVOY ili potpuno obustaviti liječenje lijekom YERVOY.

Obratite pozornost na to da se ovi znakovi i simptomi **ponekad mogu pojaviti kasno**, čak tjednima ili mjesecima nakon zadnje doze koju ste primili. Prije liječenja liječnik će Vam provjeriti opće zdravstveno stanje. Također ćete tijekom liječenja raditi **krvne pretrage**.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego što primite YERVOY

- ako imate neku **autoimunu bolest** (stanje u kojem tijelo napada vlastite stanice);
- ako imate ili ste imali **kroničnu virusnu infekciju jetre**, uključujući hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV);
- ako imate **infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** ili sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).
- ako ste već doživjeli tešku kožnu nuspojavu na prethodnu terapiju raka.
- ako u povijesti bolesti imate upalu pluća

Djeca i adolescenti

YERVOY se ne smije primjenjivati u dječmclade od 12 godina .

Drugi lijekovi i YERVOY

Prije nego što primite YERVOY, obavijestite svog liječnika

- ako uzimate bilo koje lijekove koji potiskuju imunološki sustav, kao što su kortikosteroidi. Ti lijekovi mogu ometati djelovanje lijeka YERVOY. Međutim, kad jednom započnete liječenje lijekom YERVOY, liječnik Vam može dati kortikosteroide kako bi se ublažile nuspojave lijeka YERVOY koje možda imate.
- ako uzimate bilo koje lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi (antikoagulanse). Ti lijekovi mogu povećati vjerojatnost krvarenja u želudac ili crijeva, što su nuspojave lijeka YERVOY.
- ako Vam je nedavno propisan Zelboraf (vemurafenib, drugi lijek za liječenje melanoma). Kada se YERVOY daje nakon prethodne primjene vemurafeniba, povećan je rizik od kožnih nuspojava.

Također obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati bilo koje druge lijekove za vrijeme liječenja a da se prethodno o tome niste posavjetovali sa svojim liječnikom. Na temelju ranijih podataka, kombinacija lijeka YERVOY (ipilimumab) i vemurafeniba, ne preporučuje se zbog povećane toksičnosti za jetru.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika ako ste trudni, ako planirate trudnoću ili dojite.

Ne smijete primati YERVOY ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito preporučio. Učinci lijeka YERVOY u trudnica nisu poznati, ali postoji mogućnost da bi djelatna tvar, ipilimumab, mogla naštetiti nerođenom djetetu.

- Morate koristiti **učinkovitu kontracepciju** za vrijeme liječenja lijekom YERVOY ako ste žena koja može zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite za vrijeme primanja lijeka YERVOY, **obavijestite o tome svog liječnika.**

Nije poznato izlučuje li se ipilimumab u majčino mlijeko. Međutim, ne očekuje se značajno izlaganje dojenčeta ipilimumabu preko majčinog mlijeka niti se predviđaju neki učinci na dojenče. Upitajte svog liječnika smijete li dojeti za vrijeme ili nakon liječenja lijekom YERVOY.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima, biciklima, niti raditi na strojevima nakon što ste primili YERVOY, osim ako niste sigurni da se dobro osjećate. Osjećaj umora ili slabosti vrlo je česta nuspojava lijeka YERVOY. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom te rada na strojevima.

YERVOY sadrži natrij

Obavijestite svog liječnika ako ste na dijeti s niskim unosom natrija (soli) prije nego što primite YERVOY. Ovaj lijek sadrži 2,3 mg natrija po ml koncentrata.

3. Kako primjenjivati YERVOY

Kako se primjenjuje YERVOY

YERVOY će Vam se davati u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika.

Lijek će Vam se dati u obliku infuzije u venu (intravenski) koja će trajati 90 minuta.

Kada se YERVOY primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom, prve 4 doze primit ćete infuzijom u trajanju od 90 minuta svaka 3 tjedna (faza kombinirane terapije). Nakon toga primiti ćete nivolumab u obliku infuzije u trajanju od 30 ili 60 minuta svaka 2 ili 4 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti (faza monoterapije).

Koliko se lijeka YERVOY daje

Preporučena doza je 3 mg ipilimumaba po kilogramu tjelesne težine.

Količina lijeka YERVOY koju ćete primiti izračunat će se na temelju Vaše tjelesne težine. Ovisno o veličini doze, prije primjene razrijedit se će dio ili cijeli sadržaj bočice lijeka YERVOY u otopini natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopini glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Može biti potrebno više od jedne bočice da se dobije potrebna doza.

Primat ćete YERVOY jedanput svaka 3 tjedna do ukupno 4 doze. Možda ćete primijetiti pojavu novih lezija ili rast postojećih na koži, što se može očekivati dok se liječite lijekom YERVOY. Liječnik Vam može nastaviti davati YERVOY do ukupno 4 doze, ovisno o tome koliko dobro podnosite liječenje.

Kada se YERVOY primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom za liječenje raka kože, preporučena doza lijeka YERVOY je 3 mg ipilimumaba po kilogramu vaše tjelesne težine svaka 3 tjedna kod prve 4 doze (faza kombinirane terapije). Nakon toga preporučena doza nivolumaba iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna (faza monoterapije).

Ako propustite dozu lijeka YERVOY

Izrazito je važno da ne propustite dogovoreni termin za primjenu lijeka YERVOY. Ako propustite termin, zamolite liječnika da dogovorite novi termin za sljedeću dozu.

Ako prestanete primati YERVOY

Prestanak liječenja može zaustaviti djelovanje ovog lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom YERVOY ako niste o tome prethodno razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

Kada se YERVOY primjenjuje u kombinaciji s nivolumabom, prvo ćete primiti nivolumab a zatim YERVOY.

Pročitajte uputu o lijeku za nivolumab da biste shvatili za što se taj lijek koristi. Ako imate bilo kakvih pitanja o tom lijeku, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će o tome razgovarati s vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

Pazite na važne simptome upale

YERVOY djeluje na Vaš imunološki sustav i može prouzročiti **upalu** u nekim dijelovima tijela. Upala može prouzročiti ozbiljnu štetu Vašem tijelu, a neka upalna stanja mogu ugroziti život.

U bolesnika koji su primali samo ipilimumab 3mg/kg zabilježene sljedeće nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- gubitak apetita
- proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice), povraćanje ili mučnina (nauseja)
- kožni osip, svrbež
- osjećaj umora ili slabosti, reakcija na mjestu primjene injekcije, vrućica

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.

Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tumorska bol
- smanjena aktivnost štitne žlijezde, što može prouzročiti umor i povećanje tjelesne težine, nedovoljna aktivnost (hipopituitarizam) ili upala (hipofizitis) hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga,
- dehidracija

- smetenost
- oštećenje živaca (koje uzrokuje bol, slabost i grčeve), omaglica, glavobolja
- zamagljen vid, bol u očima
- snižen krvni tlak, prolazno crvenilo lica i vrata, osjećaj jake vrućine praćen znojenjem i ubrzanim lupanjem srca
- nedostatak zraka (dispneja), kašalj
- krvarenje u želudac ili crijeva, upala crijeva (kolitis), zatvor, žgaravica, bolovi u želucu
- poremećena funkcija jetre
- upala unutarnje površinske ovojnice određenog organa,
- upala i crvenilo kože, mjestimična promjena boje kože (vitiligo), koprivnjača (neravni osip sa svrbežom), ispadanje kose ili prorijeđena kosa, pojačano noćno znojenje, suha koža
- bolovi u mišićima i zglobovima (artralgija), mišićni grčevi
- drhtanje, nedostatak energije, edem (oticanje), bolovi
- simptomi nalik gripi
- gubitak na tjelesnoj težini

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.

Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- ozbiljna bakterijska infekcija krvi (sepsa, septički šok), upala oko mozga ili leđne moždine, upala želuca i crijeva, upala stijenke debelog crijeva (koja uzrokuje vrućicu, povraćanje i bol u trbuhu), infekcija mokraćnih puteva, infekcija dišnih puteva
- skup simptoma zbog raka u tijelu, kao što su visoke razine kalcija i kolesterola u krvi i niska razina šećera (paraneoplastički sindrom)
- alergijska reakcija
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega), pretjerana funkcija štitne žlijezde, što može prouzročiti ubrzan rad srca, znojenje i gubitak na tjelesnoj težini, oštećenje žlijezda koje proizvode spolne hormone
- smanjena funkcija nadbubrežnih žlijezda prouzročena smanjenom aktivnošću hipotalamusa (dio mozga)
- skup metaboličkih komplikacija koje nastaju nakon liječenja karcinoma, a značajke su im visoke razine kalija i fosfata u krvi i niske razine kalcija (sindrom lize tumora)
- promjene u duševnom zdravlju, depresija, smanjen spolni nagon
- teška i moguće smrtonosna upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom), nesvjestica, upala živaca u mozgu, pretjerano nakupljanje tekućine u mozgu, otežana koordinacija pokreta (ataksija), drhtavica, kratki nevoljni mišićni grčevi, otežan govor
- upala oka koja uzrokuje crvenilo ili bol, krvarenje u oku, upala šarenice oka, oslabljen vid, osjećaj stranog tijela u oku, otečene suzne oči, otok očiju, upala vjeđa
- nepravilan ili poremećen rad srca
- upala krvnih žila, bolest krvnih žila, ograničena opskrba udova krvlju, nizak krvni tlak kod stajanja
- krajnje otežano disanje, nakupljanje tekućine u plućima, upala pluća, peludna groznica
- puknuće debelog crijeva, upala stijenke želuca, upala tankog crijeva, upala debelog crijeva ili gušterače (pankreatitis), čir na želucu/dvanaesniku, upala jednjaka, blokada crijeva
- zatajenje jetre, upala jetre, povećana jetra, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- teško i moguće smrtonosno ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost kukova i ramena, bolni zglobovi (artralgija)
- upala štitnjače, bubrega ili središnjeg živčanog sustava
- upala više organa u tijelu
- upala mišića kostura
- mišićna slabost
- zatajenje funkcije bubrega, bolest bubrega
- izostanak menstrualnog krvarenja
- višestruko zatajenje organa, reakcija povezana s infuzijom lijeka.
- promjena boje kose

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- upalna bolest krvnih žila (najčešće arterija glave)
- upala čmara i stijenke završnog dijela debelog crijeva (obilježena krvavim stolicama i učestalim porivom na defekaciju)
- kožna bolest obilježena suhim, crvenim mrljama koje su prekrivene ljuskama (psorijaza)
- upala i crvenilo kože (multiformni eritem)
- vrsta teške kožne reakcije karakterizirana osipom praćenim sa jednom ili više značajki: vrućicom, oticanjem lica ili limfnih žlijezda, povećanjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća (reakcija poznata kao DRESS).

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Ozbiljne, potencijalno po život opasne alergijske reakcije

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Osim toga, sljedeće manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) prijavljene su u bolesnika koji su primali drugačije doze od 3mg/kg lijeka YERVOY u kliničkim ispitivanjima:

- trijas simptoma (meningizam): ukočenost vrata, nepodnošenje jakog svjetla i glavobolja, nelagoda nalik onoj kod gripe
- upala srčanog mišića, slabost srčanog mišića, tekućina oko srca
- upala jetre ili gušterače, čvorići upalnih stanica u različitim organima u tijelu
- infekcija u trbuhu
- bolne ozljede na koži ruku, nogu i lica (nodozni eritem)
- pretjerano aktivna hipofiza
- smanjena funkcija paratiroidnih žlijezda,
- upala oka, upala očnog mišića
- oslabljen sluh
- oslabljen krvotok zbog čega su prsti na rukama i nogama utrnuti ili blijedi
- oštećenje tkiva na šakama i stopalima s posljedičnim crvenilom, oticanjem i mjehurima

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Druge nuspojave koje su prijavljene (učestalost nepoznata) uključuju:

- vrsta kožne bolesti s mjehurima (jzvana pemfigoid)
- stanje u kojemu imunološki sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija zvanih histiociti i limfociti, što može uzrokovati različite simptome (zване hematofagna histiocitoza)

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Promjene laboratorijskih nalaza

YERVOY može promijeniti rezultate pretraga koje će Vam napraviti liječnik. Te promjene uključuju:

- promjene broja crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik), bijelih krvnih stanica (koje su važne u obrani od infekcije) ili krvnih pločica (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)
- poremećene vrijednosti razine hormona i enzima jetre u krvi
- poremećeni nalazi pretrage funkcije jetre
- poremećene razine kalcija, natrija, fosfata ili kalija u krvi
- prisutnost krvi ili bjelanjčevina u mokraći

- abnormalno visoka alkalnost krvi i drugih tkiva
- nesposobnost bubrega da normalno uklone kiseline iz krvi
- prisutnost protutijela na neke stanice vlastitog organizma u krvi.

Sljedeće nuspojave prijavljene su kada se **ipilimumab primjenjivao u kombinaciji s nivolumabom**:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjena aktivnost štitnjače, koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine
- smanjen tek
- glavobolja
- nedostatak zraka (dispneja)
- upala crijeva (kolitis), proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice), povraćanje, mučnina (nauseja), bol u truhu
- kožni osip, ponekad s mjehurićima, svrbež
- bol u zglobovima (artralgija)
- osjećaj umora ili slabosti, vrućica

→ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljna infekcija pluća (pneumonija), infekcije gornjih dišnih putova
- povećan broj eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica)
- alergijska reakcija, reakcije povezane s infuzijom lijeka
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega), nedovoljna aktivnost (hipopituitarizam) ili upala (hipofizitis) hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga, pojačana aktivnost štitnjače (koja može uzrokovati ubrzan puls, znojenje i gubitak tjelesne težine), upala štitnjače, oticanje štitnjače
- dehidracija
- upala jetre
- upala živaca (koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama), omaglica
- upala oka koja uzrokuje bol i crvenilo, zamagljen vid
- ubrzani otkucaji srca
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- upala pluća (pneumonitis, koji karakteriziraju kašalj i otežano disanje), krvni ugrušci, kašalj
- vrijedovi i afte u ustima (stomatitis), upala gušterače (pankreatitis), zatvor, suha usta
- mrljaste promjene boje kože (vitiligo), suha koža, crvenilo kože, neuobičajen gubitak ili stanjivanje kose, koprivnjača (osip koji svrbi)
- bol u mišićima i kostima (mišićno-kostana bol)
- zatajenje bubrega (uključujući nagli gubitak bubrežne funkcije)
- edem (oticanje), bol

→ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bronhitis
- kronične bolesti koje se povezuju s nakupljanjem upalnih stanica u različitim organima i tkivima, najčešće plućima (sarkoidoza)
- kiselina u krvi kao posljedica šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza), šećerna bolest
- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain Barréov sindrom); oštećenje živaca koje uzrokuje utrnulost i slabost (polineuropatija); upala živaca; pad stopala (paraliza peronealnog živca); upala živaca koja nastaje zato što tijelo napada samo sebe, a uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol (autoimuna neuropatija)
- upala mozga
- promjene srčanog ritma ili brzine otkucaja srca, neuobičajen srčani ritam, upala srčanog mišića
- tekućina oko pluća

- perforacija crijeva, upala želuca (gastritis), upala dvanaesnika
- kožna bolest obilježena suhim, crvenim mrljama koje su prekrivene ljuskama (psorijaza)
- kronična bolest zglobova (spondiloartropatija), bolest kod koje imunosni sustav napada žlijezde koje proizvode tekućine za vlaženje tijela, poput suza ili sline (Sjögrenov sindrom), upala zglobova (artritis), bol u mišićima, osjetljivost mišića na dodir ili mišićna slabost koja nije uzrokovana tjelovježbom (miopatija), upala mišića (miozitis), ukočenost mišića i zglobova, grčenje mišića (rabdomioliza)
- upala bubrega
- bol u prsnom košu

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- teško i moguće smrtonosno ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza ili Stevens-Johnsonov sindrom)

➔ **Odmah obavijestite liječnika** ako dobijete neku od ovih nuspojava.
Nemojte pokušavati liječiti svoje simptome drugim lijekovima.

Promjene u nalazima pretraga

YERVOY može promijeniti rezultate pretraga koje će Vam napraviti liječnik. Te promjene uključuju:

- promjene broja crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik), bijelih krvnih stanica (koje su važne u obrani od infekcije) ili krvnih pločica (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)
- poremećene vrijednosti razine hormona i enzima jetre u krvi
- poremećeni nalazi pretrage funkcije jetre
- poremećene razine kalcija, natrija, fosfata ili kalija u krvi
- prisutnost krvi ili bjelančevina u mokraći
- abnormalno visoka alkalnost krvi i drugih tkiva
- nesposobnost bubrega da normalno uklone kiseline iz krvi
- prisutnost protutijela na neke stanice vlastitog organizma u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika**. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati YERVOY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neiskorišteni dio otopine za infuziju nemojte čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što YERVOY sadrži

- Djelatna tvar je ipilimumab.
Jedan ml koncentrata sadrži 5mg ipilimumaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 50 mg ipilimumaba
Jedna bočica od 40 ml sadrži 200 mg ipilimumaba.
- Drugi sastojci su trometamin klorid, natrijev klorid (vidjeti dio 2 "YERVOY sadrži natrij"), manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako YERVOY izgleda i sadržaj pakiranja

YERVOY koncentrat za otopinu za infuziju bistra je do lagano zamućena, bezbojna do blijedožuta tekućina i može sadržavati nešto (malo) čestica.

Dostupan je u pakiranjima s 1 staklenom bočicom od 10 ml ili 1 staklenom bočicom od 40 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenimradnicima :

Lijek treba pripremiti stručno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, s osobitom pažnjom na asepsu.

Izračunavanje doze:

Propisana doza za bolesnika izražena je u mg/kg. Na temelju ove propisane doze, izračunajte ukupnu dozu koja se mora dati. Može biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka YERVOY da bi se bolesniku dala ukupna doza.

- Jedna bočica od 10 ml koncentrata lijeka YERVOY sadrži 50 mg ipilimumaba; jedna bočica od 40 ml sadrži 200 mg ipilimumaba.
- **Ukupna doza ipilimumaba** u mg = tjelesna težina bolesnika u kg × propisana doza u mg/kg.
- **Volumen koncentrata lijeka YERVOY** za pripremu doze (ml) = ukupna doza u mg, podijeljena s 5 (jačina koncentrata lijeka YERVOY je 5 mg/ml).

Priprema infuzije:

Tijekom pripremanja infuzije **pazite na aseptičko rukovanje lijekom.**

YERVOY se može koristiti za intravensku primjenu:

- **bez razrjeđivanja**, nakon prijenosa u spremnik za infuziju pomoću odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili
- **nakon razrjeđenja** originalnog volumena koncentrata do 5 puta (do 4 dijela otopine za razrjeđivanje na 1 dio koncentrata). Konačna koncentracija treba biti između 1 i 4 mg/ml. Za razrjeđenje koncentrata lijeka YERVOY, možete upotrijebiti:
 - otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%); ili
 - otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)

1. KORAK

- Ostavite odgovarajući broj bočica lijeka YERVOY da odstoje na sobnoj temperaturi približno 5 minuta.
- Provjerite da li koncentrat lijeka YERVOY sadrži čestice i da li je promijenio boju. Koncentrat lijeka YERVOY bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati nekoliko (malu količinu) čestica. Nemojte ga koristiti ukoliko je prisutna veća količina čestica ili postoje znakovi promjene boje.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata lijeka YERVOY pomoću odgovarajuće sterilne štrcaljke.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili i.v. vrećicu (PVC ili ne-PVC).
- Ako je potrebno, razrijedite s potrebnim volumenom otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Za lakšu pripremu, koncentrat se može prebaciti u prethodno napunjenu vrećicu koja sadrži odgovarajuće volumene otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju. Lagano promiješajte infuziju kružnim pokretima ruke.

Primjena:

Infuzija lijeka YERVOY ne smije se primijeniti kao brza intravenska injekcija ili bolus injekcija. Primijenite infuziju lijeka YERVOY intravenski **u trajanju od 90 minuta.**

Infuzija lijeka YERVOY ne smije se primijeniti u isto vrijeme ni kroz istu intravensku liniju s drugim lijekovima. Za infuziju koristite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite komplet za infuziju i ugrađeni sterilni, nepirogeni filter koji slabo veže proteine (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija YERVOY kompatibilna je sa:

- kompletima za infuziju od PVC-a
- Linijskim ugrađenim filtrima od polietersulfona (0,2 µm do 1,2 µm) i najlona (0,2 µm)

Na kraju infuzije isperite liniju otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti:

Neotvorena bočica

YERVOY se mora **čuvati u hladnjaku** (2°C do 8°C). Bočice se moraju čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. YERVOY se ne smije zamrzavati.

YERVOY se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

YERVOY infuzija

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se **treba primijeniti infuzijom ili razrijediti i primijeniti infuzijom odmah nakon otvaranja**. Pokazalo se da je pripremljeni nerazrijeđeni ili razrijeđeni koncentrat (između 1 i 4 mg/ml) kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C) ili u hladnjaku (2°C do 8°C). Ukoliko se ne primijeni odmah, otopina za infuziju (nerazrijeđena ili razrijeđena) mora se primijeniti u roku od 24 sata kad se čuvala u hladnjaku (2°C do 8°C) ili na sobnoj temperaturi (20°C do 25°C). Za drugačije uvjete i trajanje čuvanja pripremljenog lijeka odgovoran je korisnik.

Zbrinjavanje:

Neiskorišteni dio otopine za infuziju nemojte čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.