

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

YERVOY 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 5 mg af ipilimumabi.
Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 50 mg af ipilimumabi.
Eitt 40 ml hettuglas inniheldur 200 mg af ipilimumabi.

Ipilimumab er anti-CTLA-4 einstofna mótefni (IgG1κ) sem er alfarið úr mönnum, framleitt í frumum úr eggjastokkum kínaverskra hamstra með DNA raðbrigðisærfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af þykkni inniheldur 0,1 mmól af natríum, sem eru 2,30 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fölgulur vökvi sem getur innihaldið (fáar) agnir með pH 7,0 og osmólarstyrk 260-300 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

YERVOY sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við langt gengnu (ósкурðtækt eða með meinvörpum) sortuæxli hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri (sjá kafla 4.4).

YERVOY, í samsettri meðferð með nivolumabi, er ætlað til meðferðar við langt gengnu (ósкурðtækt eða með meinvörpum) sortuæxli hjá fullorðnum.

Miðað við nivolumab einlyfjameðferð hefur aukning í lífun án versunar sjúkdóms (PFS) og heildarlífur (OS) fyrir samsetninguna nivolumab og ipilimumab eingöngu verið staðfest hjá sjúklingum með litla PD-L1 tjáningu í æxli (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Nýrnafrumukrabbamein

YERVOY í samsettri meðferð með nivolumabi er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt (intermediate/poor-risk) langt gengið nýrnafrumukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu í meðferð krabbameins skulu að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

YERVOY sem einlyfjameðferð

Sortuæxli

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

Ráðlögð upphafsmeðferð af YERVOY er 3 mg/kg sem gefa skal í bláæð á 90 mínútum á 3 vikna fresti, alls 4 skammta. Sjúklingar eiga að fá alla upphafsmeðferðina (4 skammta) eins og þeir þola, án tillits til þess hvort nýjar meinsemdir koma fram eða eldri meinsemdir stækka. Mat á æxlissvörun skal fara fram eftir að upphafsmeðferð er lokið.

YERVOY ásamt nivolumabi

Sortuæxli

Ráðlagður skammtur er 3 mg/kg af ipilimumabi ásamt 1 mg/kg af nivolumabi gefið í bláæð á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana. Þessu er síðan fylgt eftir með öðrum fasa þar sem nivolumab einlyfjameðferð er gefið í bláæð annaðhvort 240 mg á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti, eins og fram kemur í töflu 1. Í einlyfjameðferðarfasanum á að gefa fyrsta skammtinn af nivolumabi;

- 3 vikum eftir síðasta skammt af samsettri meðferð með nivolumabi og ipilimumabi þegar 240 mg eru gefin á 2 vikna fresti; eða
- 6 vikum eftir síðasta skammt af samsettri meðferð með nivolumabi og ipilimumabi þegar 480 mg eru gefin á 4 vikna fresti.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar og innrennslistímar fyrir gjöf í bláæð með ipilimumabi í samsettri meðferð með nivolumabi

	Samsettur fasi á 3 vikna fresti í 4 skömmtunarlotum	Einlyfjafasi
Nivolumab	1 mg/kg á 30 mínútum	240 mg á 2 vikna fresti á 30 mínútum eða 480 mg á 4 vikna fresti á 60 mínútum
Ipilimumab	3 mg/kg á 90 mínútum	-

Nýrnafrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur er 1 mg/kg af ipilimumabi ásamt 3 mg/kg af nivolumabi gefið í bláæð á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana. Þessu er síðan fylgt eftir með öðrum fasa þar sem nivolumab einlyfjameðferð er gefið í bláæð annaðhvort 240 mg á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti, eins og fram kemur í töflu 2. Í einlyfjameðferðarfasanum á að gefa fyrsta skammtinn af nivolumabi;

- 3 vikum eftir síðasta skammt af samsettri meðferð með ipilimumabi og nivolumabi þegar 240 mg eru gefin á 2 vikna fresti; eða
- 6 vikum eftir síðasta skammt af samsettri meðferð með ipilimumabi og nivolumabi þegar 480 mg eru gefin á 4 vikna fresti.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar og innrennslistímar fyrir gjöf í bláæð með ipilimumabi í samsettri meðferð með nivolumabi

	Samsettur fasi á 3 vikna fresti í 4 skömmtunarlotum	Einlyfjafasi
Nivolumab	3 mg/kg á 30 mínútum	240 mg á 2 vikna fresti á 30 mínútum eða 480 mg á 4 vikna fresti á 60 mínútum
Ipilimumab	1 mg/kg á 30 mínútum	-

Meðferð með YERVOY ásamt nivolumabi á að halda áfram með fjórum skömmtum í samsettri meðferð meðan klínískur ávinningur er til staðar eða þar til meðferðin þolist ekki lengur. Ódæmigerð svörun hefur komið fyrir (þ.e. í byrjun tímabundin stækkun æxlis eða lítlar nýjar vefjaskemmdir á allra fyrstu mánuðum og síðan minnkun æxlis). Ráðlagt er að halda meðferð með YERVOY ásamt nivolumabi áfram hjá klínískt stöðugum sjúklingum með vísbendingar um sjúkdómsversnum í byrjun þar til sjúkdómsversnun hefur verið staðfest.

Meta verður niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi og skjaldkirtli áður en meðferð hefst og fyrir hvern skammt af YERVOY. Að auki verður að meta hvort um teikn eða einkenni ónæmistengdra aukaverkana er að ræða, þar með talið niðurgangur og ristilbólga meðan á meðferð með YERVOY stendur (sjá töflur 3A og 3B, og kafla 4.4).

Börn yngri en 12 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ipilimumab hjá börnum og unglíngum yngri en 12 ára.

Meðferð endanlega hætt eða skömmtum frestað

Meðhöndlun ónæmistengdra aukaverkana getur falist í því að fresta skammti eða hætta meðferð með YERVOY og hefja altæka háskammta barksterameðferð. Í sumum tilvikum mætti hugleiða að bæta við annarri ónæmisbælandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með því að auka eða minnka skammta. Nauðsynlegt getur verið að seinka lyfjagjöf eða hætta meðferð samkvæmt einstaklingsbundnu öryggi og þoli.

Leiðbeiningar um hvernig á að hætta meðferð endanlega eða fresta skömmtum eru í töflum 3A og 3B fyrir YERVOY einlyfjameðferð og í töflu 3C fyrir YERVOY ásamt nivolumabi eða gjöf í seinni meðferðarfasanum (nivolumab einlyfjameðferð) eftir samsetta meðferð. Nákvæmar leiðbeiningar um meðhöndlun ónæmistengdra aukaverkana eru í kafla 4.4.

Tafla 3A Hvenær skal hætta YERVOY sem einlyfjameðferð endanlega?	
Hætta skal meðferð með YERVOY endanlega hjá sjúklingum með eftirfarandi aukaverkanir. Meðhöndlun þessara aukaverkana getur einnig falið í sér altæka háskammta barksterameðferð ef sýnt hefur verið fram á eða grunur leikur á að aukaverkanir séu ónæmistengdar (sjá nánari leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 4.4).	
<u>Verulegar eða lífshættulegar aukaverkanir</u>	Stigun skv. NCI-CTCAE v4^a
Meltingarfæri: Veruleg einkenni (kviðverkir, verulegur niðurgangur eða marktækt aukin tíðni hægðalosunar, blóð í hægðum, blæðing í meltingarvegi, rof í meltingarvegi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niðurgangur eða ristilbólga á 3. eða 4. stigi
Lifur: Verulegar hækkunir á aspartat amínótransferasa (AST), alanín amínótransferasa (ALT) eða heildarbilirúbini, eða einkenni eitruverkana á lifur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. eða 4. stigs hækkun á AST, ALAT eða heildarbilirúbni
Húð: Lífshættuleg útbrot (þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju) eða verulegur útbreiddur kláði sem hefur áhrif á athafnir daglegs lífs eða þarfnast lækni meðferðar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. stigs útbrot eða 3. stigs kláði
Taugakerfi: Nýtilkominn eða versnandi hreyfi- eða skyntaugakvilli	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. eða 4. stigs hreyfi- eða skyntaugakvilli
Önnur líffærakerfi^b: (t.d. nýrnabólga, millivefslungnabólga, brisbólga og hjartavöðvabólga án sýkingar)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3. stigs ónæmistengdar aukaverkanir^c ▪ ≥ 2.stigs ónæmistengdir augnsjúkdómar sem EKKI svara ónæmisbælandi staðbundinni meðferð

^a Stigun eitruverkana er samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Útgáfa 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Allar aðrar aukaverkanir sem sýnt hefur verið fram á eða grunur leikur á að séu ónæmistengdar skal flokka samkvæmt CTCAE. Ákvörðun um það hvort hætta eigi meðferð með YERVOY skal byggja á mati á alvarleika aukaverkunarinnar.

^c Sjúklingar með verulega (3. eða 4. stigs) innkirtlakvilla sem meðhöndlaðir eru með uppbótarmeðferð með hormónum geta haldið meðferðinni áfram.

Tafla 3B Hvenær skal fresta skammti af YERVOY sem einlyfjameðferð?	
Fresta skal YERVOY skammti^a hjá sjúklingum með eftirfarandi ónæmistengdar aukaverkanir. Sjá nánari leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 4.4.	
<u>Vægar eða miðlungsmiklar ónæmistengdar aukaverkanir</u>	Aðgerð
Meltingarfæri: Miðlungsmikill niðurgangur eða ristilbólga sem annaðhvort næst ekki stjórn á með lyfjameðferð eða sem er viðvarandi (5-7 sólarhringar) eða kemur aftur	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frestið skammti þar til aukaverkanir hafa hjaðnað niður á 1. stig eða á 0. stig (eða upphafsstig). 2. Ef hjöðnun verður skal halda meðferð áfram.^d 3. Ef hjöðnun hefur ekki orðið skal halda áfram að fresta skömmtum þar til hjöðnun verður og þá skal halda meðferð áfram.^d 4. Hætta skal meðferð með YERVOY ef hjöðnun verður ekki niður á 1. stig eða 0. stig (eða upphafsstig).
Lifur: 2. stigs hækkanir á gildum ASAT, ALAT eða heildargildi bilirúbíns.	
Húð: Miðlungsmikil eða veruleg (3. stigs) ^b húðútbrot eða (2. stigs) útbreiddur/mikill kláði óháð orsök	
Innkirtlar: Veruleg aukaverkun í innkirtlum, svo sem heiladingulsbólga og skjaldkirtilsbólga sem ekki hefur náðst stjórn á með uppbótarmeðferð með hormónum eða háskammtameðferð með ónæmisbælandi lyfjum	
Taugakerfi: Miðlungsmikill (2. stigs) ^b óútskýrður hreyfitaugakvilli, vöðvamáttleysi eða skyntaugakvilli (sem stendur lengur en í 4 sólarhringa)	
Aðrar miðlungsmiklar aukaverkanir^c	

^a Ekki er mælt með minnkun skammta af YERVOY.

^b Flokkun eiturvekana er samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Útgáfa 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Allar aðrar aukaverkanir á líffæri sem taldar eru vera vegna ónæmissvörunar skal flokka samkvæmt CTCAE. Ákvörðun um það hvort fresta eigi meðferð með YERVOY skal byggja á mati á alvarleika aukaverkunarinnar.

^d Þar til allir 4 skammtarnir hafa verið gefnir eða 16 vikur eru liðnar frá fyrsta skammti, hvort sem verður á undan.

Tafla 3C:

Ráðlagðar breytingar á meðferð með YERVOY ásamt nivolumabi eða á gjöf í seinni meðferðarfasanum (nivolumab einlyfjameðferð) eftir samsetta meðferð

Ónæmistengdar aukaverkanir	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Ónæmistengd millivefslungnabólga	2. stigs millivefslungnabólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna, óeðlileg merki við myndgreiningu ganga til baka og meðferð með barksterum er lokið
	3. eða 4. stigs millivefslungnabólga	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd ristilbólga	2. stigs niðurgangur eða ristilbólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	Niðurgangur eða ristilbólga á 3. eða 4. stigi	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd lifrabólga	2. stigs hækkun á aspartat amínótransferasa (AST), alanín amínótransferasa (ALT) eða heildarbilirúbíni	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til rannsóknaniðurstöður ná aftur upphafsgildi og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	3. eða 4. stigs hækkun á ASAT, ALAT eða heildarbilirúbíni	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna	2. eða 3. stigs hækkun kreatínínhækkun	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til kreatíníngildi ná upphafsgildi og meðferð með barksterum er lokið
	4. stigs hækkun á kreatíníni	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengdir innkirtlakvillar	2. eða 3. stigs vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í heiladingli, með einkennum,	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum (ef hún hefur verið nauðsynleg vegna einkenna bráðrar bólgu) er lokið. Halda á meðferð áfram á sama tíma og hormónauppbótarmeðferð ^a meðan engin einkenni eru til staðar
	2. stigs nýrnahettubilun	
	3. stigs sykursýki	
	4. stigs vanstarfsemi skjaldkirtils	
	4. stigs ofstarfsemi skjaldkirtils	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengdar aukaverkanir í húð	4. stigs bólga í heiladingli	
	3. eða 4. stigs nýrnahettubilun	
	4. stigs sykursýki	
Ónæmistengdar aukaverkanir í húð	3. stigs útbrot	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum er lokið
	4. stigs útbrot	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd hjartavöðvabólga	Stevens Johnson heilkenni (SJS) eða eitrunardreplós húðþekju (TEN)	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4)
	2. stigs hjartavöðvabólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum er lokið ^b
	3. eða 4. stigs hjartavöðvabólga	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt

Tafla 3C: Ráðlagðar breytingar á meðferð með YERVOY ásamt nivolumabi eða á gjöf í seinni meðferðarfasanum (nivolumab einlyfjameðferð) eftir samsetta meðferð

	3. stigs (þegar aukaverkun kemur fyrst fram)	Fresta skal skammti (skömmtum)
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir	4. stigs eða 3. stigs sem kemur aftur fram, þrálát 2. og 3. stigs þrátt fyrir breytingu á meðferð, ekki hægt að minnka skammt barkstera í 10 mg prednisón eða jafngildi á sólarhring	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt

Athugið: Stigun eiturverkana er samkvæmt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Útgáfa 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a Leiðbeiningar um hormónauppbótarmeðferð eru í kafla 4.4.

^b Öryggi þess að hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi á ný hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ónæmistengda hjartavöðvabólgu er ekki þekkt.

YERVOY í samsetningu með nivolumabi skal hætta fyrir fullt og allt við:

- 4. stigs eða endurteknar 3. stigs aukaverkanir;
- Þrálátar 2. stigs eða 3. stigs aukaverkanir, þrátt fyrir meðhöndlun.

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi og gjöf annars lyfsins er frestað á einnig að fresta gjöf hins lyfsins. Ef lyfjagjöf er hafin á ný er annaðhvort hægt að hefja aftur samsetta meðferð eða nivolumab einlyfjameðferð, byggt á mati á hverjum sjúklingi.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun YERVOY hjá börnum yngri en 12 ára. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Ekki má nota YERVOY handa börnum yngri en 12 ára.

Aldraðir

Á heildina litið var ekki munur á öryggi og verkun lyfsins hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri sjúklingum (< 65 ára). Upplýsingar um sjúklinga 75 ára og eldri með nýrnafrumkrabbamein sem fengu fyrstvalsmeðferð eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga ályktanir af þeim (sjá kafla 5.1). Ekki er þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun YERVOY hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfarannsóknnum er ekki þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Öryggi og verkun YERVOY hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfarannsóknnum er ekki þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar þegar YERVOY er gefið sjúklingum með transamínasagildi $\geq 5 \times \text{ULN}$ eða bilirúbíngildi $> 3 \times \text{ULN}$ við upphaf meðferðar (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

YERVOY er til notkunar í bláæð. Mælt er með því að innrennslistíminn sé 30 eða 90 mínútur, fer eftir skammtinum.

YERVOY má gefa með innrennsli í bláæð án þynningar eða þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslistlausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslistlausn, í styrkleika á milli 1 mg/ml og 4 mg/ml.

YERVOY má ekki gefa í bláæð með þrýstingi eða með inndælingu (bolus).

Við gjöf ásamt nivolumabi er byrjað á gjöf nivolumabs og síðan er YERVOY gefið samdægurs. Nota á aðskilda innrennslisþoka og síur fyrir hvort innrennslis.

Sjá leiðbeiningar um undirbúning í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Við gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi, sjá samantekt á eiginleikum nivolumabs áður en meðferð er hafin. Fyrir viðbótarupplýsingar m.t.t. varnaðarorða og varúðarreglna í tengslum við nivolumab meðferð, sjá SmPC fyrir nivolumab. Flestar ónæmistengdar aukaverkanir hjöðnuðu eða gengu til baka við viðeigandi meðferð m.a. með gjöf barkstera og breytingum á meðferð (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdar aukaverkanir komu oft fram þegar nivolumab var gefið ásamt ipilimumabi miðað við nivolumab einlyfjameðferð.

Einnig hefur verið greint frá aukaverkunum á hjarta og lungu þ.m.t. lungnablóðreki við samsetta meðferð. Fylgjast skal stöðugt með sjúklingum með tilliti til aukaverkana á hjarta og lungu sem og með klíniskum teiknum, einkennum og óeðlilegum rannsóknandiðurstöðum sem benda til truflana á blóðsaltajafnvægi og vökvapurðar fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur. Hætta skal meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi ef fram koma lífshættulegar eða endurteknar alvarlegar aukaverkanir á hjarta og lungu (sjá kafla 4.2).

Fylgjast þarf stöðugt með sjúklingum (a.m.k. í allt að 5 mánuði eftir síðasta skammt) þar sem aukaverkanir vegna ipilimumabs ásamt nivolumabi geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða eftir að henni hefur verið hætt.

Ónæmistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá bólgumyndandi aukaverkunum í tengslum við notkun ipilimumabs vegna aukinnar eða of mikillar ónæmissvörunar (ónæmistengdar aukaverkanir), sem líklegt er að tengist verkunarhætti lyfsins. Ónæmistengdar aukaverkanir sem geta verið verulegar eða lífshættulegar geta náð til meltingarfæra, lifrar, húðar, tauga, innkirtla eða annarra líffæra. Þótt flestar ónæmistengdar aukaverkanir hafi átt sér stað í upphafi meðferðartímabilsins hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem komu fram nokkrum mánuðum eftir síðasta skammtinn af ipilimumabi. Líta verður á niðurgang, aukna tíðni hægðalosunar, blóð í hægðum, hækkuð gildi lifrarentsímá, útbrot og innkirtlakvilla sem bólgu tengda ipilimumab meðferð, nema aðrar sjúkdómsorsakir hafi verið staðfestar. Snemmgreining og viðeigandi meðferð er nauðsynleg til að lágmarka lífshættulega fylgikvilla.

Altæk háskammta barksterameðferð með eða án annarrar ónæmisbælandi meðferðar, getur verið nauðsynleg til þess að meðhöndla verulegar ónæmistengdar aukaverkanir. Sérstakar leiðbeiningar um meðferð ónæmistengdra aukaverkana í tengslum við ipilimumab er lýst hér á eftir, við einlyfjameðferð og ásamt nivolumabi.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf ipilimumabs eða

ipilimumabs ásamt nivolumabi og gefa barkstera. Ef ónæmisbælandi meðferð með barksterum er gefin gegn aukaverkunum af völdum samsettrar meðferðar á smám saman að draga úr notkun barksteranna á a.m.k. einum mánuði, við hjöðnun aukaverkunar. Ef meðferð er hætt snögglega getur aukaverkun versnað eða komið aftur. Annarri ónæmisbælandi meðferð en með barksterum skal bæta við ef aukaverkanir hjaðna ekki, eða versna, þrátt fyrir notkun barkstera.

Ekki á að hefja notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi aftur meðan á gjöf ónæmisbælandi skammta með barksterum eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum stendur. Til að koma í veg fyrir tækifærissýkingar á að nota sýklalyf fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð.

Meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi verður að hætta fyrir fullt og allt ef einhver alvarleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram og við allar lífshættulegar ónæmistengdar aukaverkanir.

Ónæmistengdar aukaverkanir í meltingarfærum

Ipilimumab einlyfjameðferð

Alvarlegar ónæmistengdar aukaverkanir í meltingarfærum hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá dauðsföllum vegna rofs í meltingarvegi (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg einu sér í III. stigs rannsókn á langt gengnu (óskurðtæku eða með meinvörpum) sortuæxli (MDX010-20, sjá kafla 5.1), var miðgildi tímalengdar frá upphafi meðferðar fram að alvarlegum eða banvænum (3-5. stigs) ónæmistengdum aukaverkunum 8 vikur (á bilinu 5 til 13 vikur). Eftir meðhöndlun samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni, gengu aukaverkanir í flestum tilvikum (90%) til baka (skilgreint þannig að aukaverkun varð væg [1. stigs], hverfandi eða af þeim alvarleika sem hún var við upphaf meðferðar), og var miðgildi tímalengdar frá því að aukaverkun kom fram og þar til hún gekk til baka 4 vikur (á bilinu 0,6 til 22 vikur).

Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna frá meltingarfærum sem gætu bent til ónæmistengdrar ristilbólgu eða rofs í meltingarvegi. Klínísk einkenni geta verið niðurgangur, aukin tíðni hægðalosunar, kviðverkir eða blóð í hægðum, með eða án hita. Í klínískum rannsóknum komu fram merki um slímhúðarbólgu, með eða án sármyndana og íferð eitilfrumna og daufkyrninga í tengslum við ónæmistengda ristilbólgu. Tilkynnt hefur verið um stórfrumuveirusýkingar/endurvirkjun hjá sjúklingum með ónæmistengda ristilbólgu sem svara ekki barksterameðferð. Þegar niðurgangur eða ristilbólga kemur fram skal gera nákvæma athugun á sýkingum í saur til að útiloka smit eða aðra orsök.

Ráðleggingar um meðhöndlun niðurgangs eða ristilbólgu byggjast á alvarleika einkenna (samkvæmt skilgreiningu í 4. útg. NCI-CTCAE á stigun alvarleika). Sjúklingar sem eru með vægan eða miðlungsmikinn (1 eða 2. stigs) niðurgang (tíðari hægðalosun, allt að 6 sinnum á dag) eða grun um væga eða miðlungsmikla ristilbólgu (t.d. kviðverki eða blóð í hægðum) geta verið áfram á meðferð með ipilimumabi. Mælt er með meðferð við einkennum (t.d. loperamidi og vökvagjöf) og nánu eftirliti. Ef endurtekin væg eða miðlungsmikil einkenni koma aftur fram eða eru viðvarandi í 5-7 sólarhringa, skal fresta áætluðum skammti af ipilimumabi og hefja barksterameðferð (t.d. prednison 1 mg/kg til inntöku einu sinni á sólarhring eða samsvarandi). Ef hjöðnun verður niður í 0.-1. stig eða að upphafseinkennum má halda meðferð með ipilimumabi áfram (sjá kafla 4.2).

Hætta verður meðferð með ipilimumabi endanlega hjá sjúklingum með verulegan (3 eða 4. stigs) niðurgang eða ristilbólgu (sjá kafla 4.2) og hefja altæka háskammta barksterameðferð með gjöf í bláæð undir eins. (Í klínískum rannsóknum hefur metýlprednisolon, 2 mg/kg/sólarhring, verið notað). Þegar náðst hefur stjórn á niðurgangi og öðrum einkennum skal ákvörðun um að minnka barksteraskammta byggjast á klínísku mati. Í klínískum rannsóknum leiddi það til endurtekens niðurgangs eða ristilbólgu hjá sumum sjúklingum þegar skammtar voru minnkaðir hratt (á < 1 mánuði). Meta þarf sjúklinga með tilliti til einkenna um rof í meltingarvegi eða lífhimnubólgu.

Reynsla úr klínískum rannsóknum af meðhöndlun endurtekens niðurgangs eða ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð er takmörkuð. Íhuga skal að bæta öðru ónæmisbælandi lyfi við barksterameðferð við ónæmistengda ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð ef önnur orsök er

útilokuð (þ.m.t. stórfrumuveirusýking/endurvirkjun metið með veiru PCR (pólýmerasakeðjuverkun) á vefjasýni og aðrar sjúkdómsorsakir tengdar veirum, bakteríum og snýkjudyrum). Í klínískum rannsóknum var stökum skammti af infliximab 5 mg/kg bætt við, nema um frábendingu væri að ræða. Ekki má nota infliximab ef grunur leikur á rofi í meltingarvegi eða sýklasótt(sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir infliximab).

Ónæmistengd ristilbólga

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Greint hefur verið frá verulegum niðurgangi eða ristilbólgu við meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til niðurgangs og viðbótareinkenna ristilbólgu t.d. kviðverks, slíms eða blóðs í hægðum. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Hætta á meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt við 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu og hefja skal meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Hætta á meðferð fyrir fullt og allt ef 3. stigs niðurgangur eða ristilbólga kemur fram við notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Fresta á notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi við 2. stigs niðurgang eða ristilbólgu. Við þrálátum niðurgangi eða ristilbólgu skal nota 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þarf. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera ætti að auka barksteraskammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt.

Ónæmistengd millivefslungnabólga (pneumonitis)

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Veruleg millivefslungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur, m.a. lífshættuleg tilvik, hafa komið fram við notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna millivefslungnabólgu eins og breytingum samkvæmt myndgreiningu (t.d. staðbundið hélu-útlit (ground glass opacities), dreifðar íferðir), mæði og súrefnisskorts. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Við 3. eða 4. stigs millivefslungnabólgu á að hætta meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Við 2. stigs millivefslungnabólgu (með einkennum) á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja gjöf barkstera í skömmtunum 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera ætti að auka barksteraskammtinn í 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt.

Ónæmistengdar eiturverkanir á lifur

Ipilimumab einlyfjameðferð

Alvarlegar ónæmistengdar aukaverkanir á lifur hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá banvænni lifrabílun í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg eitt sér í rannsókn MDX10-20, var tíminn frá upphafi meðferðar fram að miðlungsmiklum, verulegum eða banvænum (2.-5. stigs) eiturverkunum á lifur á

bilinu 3 til 9 vikur. Eftir meðhöndlun samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni, gengu eiturverkanir til baka á 0,7 til 2 vikum.

Meta verður lifrartransamínasa og bilirúbín á undan gjöf hvers skammts af ipilimumabi því rannsóknaniðurstöður geta gefið vísbendingar um byrjandi ónæmistengda lifrabólgu (sjá kafla 4.2). Hækkunir á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi geta komið fram án þess að klínísk einkenni séu til staðar. Hækkunir á ASAT, ALAT og heildarbilirúbíni skal meta til þess að útiloka aðrar orsakir lifrarskemmda, þ.m.t. sýkingar, framrás æxlis og samhliða lyf og hafa skal eftirlit með þeim þar til þær hafa gengið til baka. Vefjasýni úr lifur hjá sjúklingum með ónæmistengdar eiturverkanir á lifur sýndu merki um bráða bólgu (daufkyrninga, eitifrumur og átfrumur).

Hjá sjúklingum með 2. stigs transamínasahækkun eða hækkun á heildarbilirúbíni, á að fresta áætluðum skammti af ipilimumabi og hafa eftirlit með niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi þar til hækkunir hafa gengið til baka. Ef framfarir verða má halda meðferð með ipilimumabi áfram (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með 3. eða 4. stigs transamínasahækkun eða hækkun á heildarbilirúbíni, verður að hætta meðferð endanlega (sjá kafla 4.2) og byrja þegar í stað á altækri háskammtameðferð með barksterum í bláæð (t.d. metýlprednisólóni 2 mg/kg einu sinni á sólarhring eða samsvarandi meðferð). Hjá slíkum sjúklingum skal hafa eftirlit með niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi þar til gildin eru aftur orðin innan eðlilegra marka. Þegar einkenni hafa hjaðnað og niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi sýna að framfarir eru viðvarandi eða gildin orðin eins og í upphafi skal taka ákvörðun, byggða á klínísku mati, um það hvenær á að byrja að minnka barksteraskammta. Barksteraskammtana skal minnka smám saman á að minnsta kosti 1 mánuði. Bregðast má við hækkuðum gildum í niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi með því að auka skammt barkstera aftur og minnka skammtinn hægar.

Hjá sjúklingum sem hafa verulega hækkuð gildi á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi sem svara ekki meðferð með barksterum má íhuga notkun annars ónæmisbælandi lyfs til viðbótar við barkstera. Í klínískum rannsóknum var mycofenolat mofetil notað hjá sjúklingum sem ekki svöruðu barksterameðferð, eða höfðu hækkuð gildi á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi þegar barksteraskammtar voru minnkaðir og svöruðu ekki auknum barksteraskömmtum (sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir mycofenolat mofetil).

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Alvarleg lifrabólga hefur komið fram við meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna lifrabólgu eins og hækkunar transamínasa og heildarbilirúbíns. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Við 3. eða 4. stigs hækkun transamínasa eða heildarbilirúbíns á að hætta notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt og hefja notkun barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af metýlprednisólóni eða jafngildi þess.

Við 2. stigs hækkun transamínasa eða heildarbilirúbíns á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi. Meðferð viðvarandi hækkunar þessara gilda felst í barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þarf. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera ætti að auka barksteraskammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt.

Ónæmistengdar aukaverkanir á húð

Gæta skal varúðar þegar notkun ipilimumabs eða ipilimumabs ásamt nivolumabi er íhuguð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á húð við fyrri ónæmisörvandi krabbameinsmeðferð.

Ipilimumab einlyfjameðferð

Alvarlegar aukaverkanir á húð sem geta verið ónæmistengdar hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Mjög sjaldgæf tilvik eitrunardreploss húðþekju (þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni) hafa komið fram, þar af nokkur sem reyndust banvæn. Einnig hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8).

DRESS lýsir sér með útbrotum og eosíníklafjöld ásamt einu eða fleiri eftirfarandi einkennum: hita, eitlakvilla, bjúg í andliti og áhrifum á innri líffæri (lifur, nýru, lungu). DRESS heilkenni geta dulist í langan tíma (tvær til átta vikur) frá því að lyfið er gefið og þar til sjúkdómurinn kemur fram.

Útbrot og kláði af völdum ipilimumabs var yfirleitt vægur eða miðlungsmikill (1. stigs eða 2. stigs) og svaraði meðferð við einkennum. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér, í rannsókn MDX010-20, var miðgildi tímalengdar fram að miðlungsmiklum til verulegum eða banvænum (2.-5. stigs) aukaverkunum á húð 3 vikur (á bilinu 0,9-16 vikur) frá upphafi meðferðar. Eftir meðferð samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni gengu aukaverkanir í flestum tilvikum (87%) til baka og miðgildi tímalengdar frá því að aukaverkanir komu fram og þar til þær höfðu gengið til baka var 5 vikur (á bilinu 0,6 til 29 vikur).

Meðhöndla skal útbrot og kláða af völdum ipilimumabs með tilliti til alvarleika. Sjúklingar með væg eða miðlungsmikil (1.-2. stigs) útbrot geta verið áfram á ipilimumab meðferð og fengið meðferð við einkennum (t.d. andhistamín). Þegar um væg eða miðlungsmikil útbrot eða vægan kláða er að ræða, sem er viðvarandi í 1 til 2 vikur og lagast ekki af útvortis meðferð með barksterum, á að hefja meðferð með barksterum til inntöku (t.d. prednison 1 mg/kg einu sinni á sólarhring eða samsvarandi meðferð).

Hjá sjúklingum með veruleg útbrot (3. stigs), skal fresta áætluðum skammti af ipilimumabi. Ef upphaflegu einkennin lagast í væg (1. stigs) eða hjaðna má hefja meðferð með ipilimumabi aftur (sjá kafla 4.2).

Hætta verður meðferð með ipilimumabi endanlega hjá sjúklingum með mjög mikil (4. stigs) útbrot eða verulegan (3. stigs) kláða (sjá kafla 4.2), og hefja þegar í stað altæka háskammtameðferð með barksterum í bláæð (t.d. metýlprednisolon 2 mg/kg/sólarhring). Þegar stjórn hefur náðst á útbrotum eða kláða skal taka ákvörðun, byggða á klínísku mati, um það hvenær á að byrja að minnka barksteraskammta. Barksteraskammtana skal minnka smám saman á að minnsta kosti 1 mánuði.

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Alvarleg útbrot hafa komið fram við meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi á að fresta við 3. stigs útbrot og hætta við 4. stigs útbrot. Til að ráða bót á verulegum útbrotum á að nota stóra skammta af barksterum, 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum SJS og TEN sem sum hafa verið banvæn. Ef einkenni SJS eða TEN koma fram, skal hætta meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi og senda sjúklinginn á sérhæfða deild til mats og meðferðar. Ef sjúklingurinn hefur fengið SJS eða TEN við notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi er stöðvun meðferðar fyrir fullt og allt ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdar aukaverkanir á taugakerfi

Ipilimumab einlyfjameðferð

Alvarlegar ónæmistengdar aukaverkanir á taugakerfi hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá banvænu Guillain-Barré heilkenni í klínískum rannsóknum. Einnig hefur verið greint frá einkennum sem líkjast vöðvaslensfári (sjá kafla 4.8). Sjúklingarnir geta fyrst orðið varir við vöðvamáttleysi. Skyntaugakvilli getur einnig komið fyrir.

Hreyfitaugakvilla, vöðvamáttleysi eða skyntaugakvilla, af óþekktum orsökum, sem varir > 4 sólarhringa verður að meta og útiloka ber orsakir sem ekki eru tengdar bólgu, svo sem versnun sjúkdómsins, sýkingar, efnaskiptaheilkenni og önnur lyf sem gefin eru samhliða. Hjá sjúklingum með

miðlungsmikil (2. stigs) einkenni vegna taugakvilla (hreyfitauga- með eða án skyntaugakvilla), sem líklegt er að tengist ipilimumabi, skal fresta áætluðum skammti. Ef einkenni frá taugakerfi lagast og verða eins og við upphaf meðferðar, má sjúklingurinn fá ipilimumab (sjá kafla 4.2).

Hætta verður meðferð með ipilimumabi endanlega hjá sjúklingum með verulegan (3. eða 4. stigs) skyntaugakvilla sem grunur leikur á að tengist ipilimumabi (sjá kafla 4.2). Veita verður sjúklingum meðferð samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi sjúkrastofnunar um meðferð á skyntaugakvilla og gefa barkstera í bláæð (t.d. metýlprednisolon 2 mg/kg/sólarhring) þegar í stað.

Vaxandi einkenni hreyfitaugakvilla verður að telja ónæmistengd og skal meðhöndla þau samkvæmt því. Hætta verður meðferð með ipilimumabi endanlega hjá sjúklingum með verulegan (3. eða 4. stigs) hreyfitaugakvilla án tillits til orsaka (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfssemi nýrna

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Veruleg nýrnabólga og vanstarfssemi nýrna hefur komið fram við notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna nýrnabólgu eða vanstarfssemi nýrna. Hjá flestum kemur einkennalaus hækkun kreatínins í sermi fram. Útiloka þarf sjúkdómstengdar orsakir.

Við 4. stigs hækkun á kreatínini í sermi verður að hætta meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt og hefja skal meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Við 2. eða 3. stigs hækkun á kreatínini í sermi skal fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera ætti að auka barksteraskammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt.

Ónæmistengdar truflanir á starfsemi innkirtla

Ipilimumab einlyfjameðferð

Ipilimumab getur valdið bólgu í innkirtlum sem lýsir sér með heiladingulsbólgu og skertri starfsemi í heiladingli, nýrnahettum og skjaldkirtli (sjá kafla 4.8), þetta getur komið fram hjá sjúklingum sem ósértæk einkenni sem geta líkst einkennum af öðrum orsökum svo sem meinvörpum í heila eða undirliggjandi sjúkdómi. Meðal algengustu klínísku einkennanna eru höfuðverkur og þreyta. Einkennin geta einnig verið skert sjónsvið, hegðunarbreytingar, truflanir á blóðsaltajafnvægi og lágur blóðþrýstingur. Útiloka verður að nýrnahettufár (adrenal crisis) sé orsökinn fyrir einkennum sjúklingsins. Takmörkuð klínísk reynsla er af truflunum á starfsemi innkirtla í tengslum við notkun ipilimumabs.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér í rannsókn MDX010-20 var tíminn frá upphafi meðferðar fram að því að miðlungsmiklar eða verulegar (2.-4. stigs) ónæmistengdar truflanir á starfsemi innkirtla komu fram, allt frá 7 vikum og að næstum 20 vikum. Ónæmistengdar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum voru almennt meðhöndlaðar með ónæmisbælandi meðferð og uppbótarmeðferð með hormónum.

Ef einkenni um nýrnahettufár eru fyrir hendi t.d. verulegur vökvaskortur, lágur blóðþrýstingur eða lost, er mælt með gjöf barkstera með saltvirkni í bláæð án tafar og einnig skal meta sjúklinginn með tilliti til sýklasóttar og sýkinga. Ef einkenni eru um skerta virkni í nýrnahettum en ekki nýrnahettufár, skal íhuga frekari rannsóknir, m.a. blóðrannsóknir og myndgreiningu. Hægt er að meta niðurstöður rannsókna á innkirtlastarfsemi áður en meðferð með barksterum er hafin. Ef myndgreining á heiladingli eða niðurstöður rannsókna á innkirtlastarfsemi eru óeðlilegar er mælt með skammtímameðferð með stórum skömmtum af barksterum (t.d. dexametasoni, 4 mg á 6 klst. fresti eða

samsvarandi meðferð) til meðferðar á bólgu í viðkomandi kirtli, og fresta skal áætluðum skammti af ipilimumabi (sjá kafla 4.2). Sem stendur er ekki vitað hvort truflun á starfsemi heiladinguls gengur til baka við meðferð með barksterum. Einnig skal hefja viðeigandi uppbótarmeðferð með hormónum. Nauðsynlegt getur verið að veita uppbótarmeðferð með hormónum til langs tíma.

Þegar náðst hefur stjórn á einkennum og rannsóknaniðurstöðum og greinilegt er að heildarástand sjúklingins er betra, má hefja meðferð með ipilimumabi aftur og taka skal ákvörðun byggða á klínísku mati, um það hvenær á að minnka skammta barkstera Barksteraskammtana skal minnka smám saman á að minnsta kosti 1 mánuði.

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Við meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi hefur verið greint frá innkirtlakvillum þ.á.m. vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, nýrnhattubílun (þ.m.t. afleidd nýrnhattubarkarbilun), bólgu í heiladingli (þ.m.t. vanstarfsemi heiladinguls), sykursýki og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna innkirtlakvilla og blóðsykurshækkunar sem og breytinga á starfsemi skjaldkirtils (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir þörfum byggt á klínísku mati). Einkennin geta verið þreyta, höfuðverkur, breyting á andlegu ástandi, kviðverkir, breyting á hægðavenjum og lágþrýstingur eða ósértæk einkenni sem geta líkst öðrum uppruna eins og meinvörpum í heila eða undirliggjandi sjúkdómi. Teikn og einkenni innkirtlakvilla á að líta á sem ónæmistengd nema aðrar ástæður hafi verið staðfestar.

Við einkenni skjaldkirtilsvanstarfsemi á að fresta gjöf nivolumabs eða nivolumabs ásamt ipilimumabi og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormónum ef þarf. Við einkenni skjaldkirtilsstarfsemi á að fresta á gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og gefa skjaldhamlandi lyf eftir þörfum. Ef grunur er um bráða bólgu í skjaldkirtli ætti einnig að hugleiða notkun barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þarf. Fylgjast skal áfram með starfsemi skjaldkirtils til að tryggja viðeigandi hormónauppbótarmeðferð. Hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt ef lífshættuleg ofstarfsemi eða vanstarfsemi skjaldkirtils kemur fram.

Við 2. stigs nýrnhattubílun með einkennum á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja viðeigandi lífeðlisfræðilega uppbótarmeðferð með barksterum eftir þörfum. Hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt ef alvarleg (3. stigs) eða lífshættuleg (4. stigs) nýrnhattubílun kemur fram. Fylgjast skal áfram með starfsemi nýrnahetta og hormónapéttni til að tryggja viðeigandi barksterauppbótarmeðferð.

Við 2. eða 3. stigs bólgu í heiladingli með einkennum á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Einnig skal íhuga gjöf barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons þess ef grunur er um bráða bólgu í heiladingli. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þarf. Hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt ef lífshættuleg (4. stigs) bólgna í heiladingli kemur fram. Fylgjast skal áfram með starfsemi heiladinguls og hormónapéttni til að tryggja viðeigandi hormónauppbótarmeðferð.

Við sykursýki með einkennum á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og hefja uppbótarmeðferð með insúlíni eftir þörfum. Fylgjast skal áfram með blóðsykri til að tryggja að viðeigandi insúlínmeðferð sé gefin. Hætta verður notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt ef lífshættuleg sykursýki kemur fram.

Viðbrögð við innrennsli

Ipilimumab einlyfjameðferð eða ásamt nivolumabi

Greint hefur verið frá verulegum innrennslisviðbrögðum í klínískum rannsóknum á ipilimumabi eða ipilimumabi ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.8). Ef um veruleg eða lífshættuleg viðbrögð við innrennsli er að ræða verður að stöðva innrennsli ipilimumabs eða ipilimumabs ásamt nivolumabi og veita viðeigandi meðferð. Sjúklingum með væg eða meðalalvarleg innrennslisviðbrögð má gefa ipilimumab eða ipilimumab ásamt nivolumabi að viðhöfðu nánú eftirliti og gefa fyrirbyggjandi lyfjagjöf samkvæmt gildandi leiðbeiningum um forvarnir við innrennslisviðbrögðum.

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Ipilimumab einlyfjameðferð

Eftirfarandi aukaverkanir sem grunur leikur á að séu ónæmistengdar hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér í rannsókn MDX010-20: æðubólga, eósíníklafjöld, lípasahækkun og gauklabólga í nýrum. Auk þess hefur verið greint frá lithimnubólgu, blóðlýsublóðleysi, amýlasahækkunum, fjöllíffærabilun og millivefslungnabólgu hjá sjúklingum á meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg + gp100 peptíðbóluefni í rannsókn MDX010-20. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada heilkennum og alvarlegu sjónulosi (sjá kafla 4.8).

Ef þessi viðbrögð eru veruleg (3. eða 4. stigs) getur þurft að hefja altæka háskammta barksterameðferð þegar í stað og hætta meðferð með ipilimumabi (sjá kafla 4.2). Við æðabólgu, lithimnubólgu, alvarlegt sjónulos eða hvítuhýðisbólgu í tengslum við notkun ipilimumabs skal íhuga notkun staðbundinnar meðferðar með barksteradropum í augu eftir því sem við á að mati læknis. Greint hefur verið frá tímabundnu sjónleysi hjá sjúklingum með augnsýkingu í tengslum við ipilimumab.

Ipilimumab einlyfjameðferð eða ásamt PD-1 eða PD-L1 hemli

Greint hefur verið frá trafrumnageri með rauðkornaáti í tengslum við ipilimumab meðferð. Yfirleitt svaraði aukaverkunin vel meðferð með barksterum. Í flestum tilvikanna var um fyrri eða samhliða meðferð með PD-1 eða PD-L1 hemli að ræða. Gæta skal varúðar þegar ipilimumab er gefið í kjölfar eða í samsettri meðferð með PD-1 eða PD-L1 hemli.

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum hjá innan við 1% sjúklinga sem fengu ipilimumab einlyfjameðferð eða ipilimumab ásamt nivolumabi í klínískum rannsóknum með mismunandi skömmtum og æxlisgerðum: brisbólga, æðahjúpsbólga, afmýlun, sjálfsnæmis taugakvilli (þ.m.t. andlitstaugar og fráfarandi taugalömun (facial and abducens nerve paresis)), Guillain Barré heilkenni, vöðvaslensfári, vöðvaslensheilkenni, heilahimnubólgu án sýkingar, heilabólga, magabólga, sarklíki, skeifugarnabólga, vöðvabólga, hjartavöðvabólga og rákvöðvalýsa. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada heilkennum og alvarlegu sjónulosi (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá tímabundnu sjónleysi hjá sjúklingum með augnsýkingu í tengslum við ipilimumab.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi og gefa barkstera. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi verður að hætta fyrir fullt og allt ef einhver alvarleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram og við allar lífshættulegar ónæmistengdar aukaverkanir.

Tilkynnt hefur verið um eiturverkun á vöðva (vöðvabólga, hjartavöðvabólga, rákvöðvalýsa), sum banvæn, með ipilimumabi ásamt nivolumabi. Viðhafa skal náíð eftirlit með sjúklingi ef fram koma teikn eða einkenni eiturverkunar á vöðva og vísa sjúklingnum án tafar til sérfræðings til mats og meðferðar. Eftir því hversu alvarleg eiturverkun á vöðva er skal fresta meðferð með ipilimumab ásamt nivolumabi eða henni hætt (sjá kafla 4.2) og hefja viðeigandi meðferð.

Sérstaklega skal hafa í huga hættuna á hjartavöðvabólgu. Sjúklingar með einkenni frá hjarta eða einkenni frá hjarta og lungum á að meta með tilliti til hugsanlegrar hjartavöðvabólgu. Ef grunur leikur

á hjartavöðvabólgu á tafarlaust að hefja háskammta sterameðferð (prednison 1 til 2 mg/kg/sólarhring eða metýlprednisolon 1 til 2 mg/kg/sólarhring) og leita á tafarlaust samráðs hjá sérfræðingi í hjartasjúkdómum við greiningu með þaulskoðun samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar hjartavöðvabólga hefur verið staðfest á að fresta gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi eða hætta meðferðinni fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Varúðarreglur fyrir ákveðna sjúkdóma

Sortuæxli

Sjúklingar með sortuæxli í auga, frumkomið sortuæxli í miðtaugakerfi og virk meinvörp í heila voru útilokaðir frá MDX010-20 rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sortuæxli í auga voru útilokaðir frá CA184-169 klínísku rannsókninni. Samt sem áður tók rannsóknin til sjúklinga með meinvörp í heila ef þeir voru án einkenna frá taugum sem tengjast vefjaskemmdum í heila vegna meinvarpa og ef þeir þurftu ekki á altækri sterameðferð að halda á 10 daga tímabili áður en meðferð með ipilimumabi hófst (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sortuæxli í auga, virk meinvörp í heila sem hafa áður fengið meðferð með ipilimumabi tóku ekki þátt í rannsókninni hjá börnum CA184070 (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sortuæxli í auga, virk meinvörp í heila sem hafa áður fengið meðferð með lyfjum sem beinast að CTLA-4, PD-1, PD-L1 eða CD137 tóku ekki þátt í rannsókninni hjá börnum CA184178 (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með færnisfor ≥ 2 í upphafi, virk meinvörp í heila eða sjálfsnæmissjúkdóm og sjúklingar sem hafa fengið altæka ónæmisbælandi meðferð áður en rannsóknin hófst voru útilokaðir frá klínískum rannsóknunum á ipilimumabi ásamt nivolumabi. Sjúklingar með sortuæxli í auga voru útilokaðir frá rannsóknum á sortuæxli. Þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir á að nota nivolumab með varúð hjá þessum hópum eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á hugsanlegri áhættu og ávinningi.

Eingöngu hjá sjúklingum með litla PD-L1 tjáningu í æxli hefur verið sýnt fram á lengda lifun án versunar sjúkdóms með samsetningunni ipilimumab ásamt nivolumabi miðað við nivolumab einlyfjameðferð. Framfarir varðandi heildarlifun voru sambærilegar fyrir ipilimumab ásamt nivolumabi og nivolumab einlyfjameðferð hjá sjúklingum mikla PD-L1 tjáningu æxlis (PD-L1 $\geq 1\%$). Áður en meðferð með samsetningunni hefst er læknum ráðlagt að meta hvern sjúkling einstaklingsbundið og einkenni æxlis og taka til greina ávinning og eiturverkanir samsettrar meðferðar miðað við nivolumab einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi hjá sjúklingum með sortuæxli með hraðversnandi sjúkdóm.

Læknar eiga að hafa í huga hversu seint ipilimumab ásamt nivolumabi byrjar að verka áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með hraðversnandi sjúkdóm (sjá kafla 5.1).

Nýrnafrumukrabbamein

Sjúklingar með einhverja sögu um eða samhliða meinvörp í heila, virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða læknisfræðilegan kvilla sem þurfti altæka ónæmisbælingu voru útilokaðir frá lykiloransókn klínískum rannsóknum á ipilimumabi ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.5 og 5.1). Þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir á að nota ipilimumab í samsettri meðferð með nivolumabi með varúð hjá þessum sjúklingahópum eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á hugsanlegri áhættu og ávinningi.

Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm

Sjúklingar með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm (aðra en skjallbletti (vitiligo) og vanstarfsemi innkirtla eins og skjaldvakabrest), m.a. þeir sem þurfa ónæmisbælandi meðferð vegna undirliggjandi virks sjálfsnæmissjúkdóms eða til viðhaldsmeðferðar eftir líffæraigræðslu voru ekki metnir í klínískum rannsóknum. Ipilimumab er T-frumu hvati sem virkjar ónæmissvörunina (sjá kafla 5.1) og getur truflað ónæmisbælandi meðferð og leitt til versunar undirliggjandi sjúkdóms eða aukinnar hættu á líffærahöfnun. Forðast skal notkun ipilimumabs hjá sjúklingum með virkan alvarlegan

ónæmissjúkdóm þar sem virkjun ónæmissvörunar getur haft í för með sér yfirvofandi lífshættu. Hjá öðrum sjúklingum með sögu um sjálfsnæmissjúkdóma á að nota ipilimumab með varúð eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á hugsanlegri áhættu og ávinningi.

Sjúklingar á saltsnauðu fæði

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi og 92 mg í hverju 40 ml hettuglasi sem jafngildir 1,15% og 4,60% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar. Þetta þarf að hafa í huga við meðferð hjá sjúklingum sem eru á saltsnauðu fæði.

Samhliða gjöf vemurafenibs

Í I. stigs rannsókn var greint frá 3. stigs einkennalausri aukningu á transamínösum (ALT/AST > 5 × ULN) og bilirúbíni (heildarbilirúbín > 3 × ULN) við samhliða gjöf ipilimumabs (3 mg/kg) og vemurafenibs (960 mg tvisvar á dag eða 720 mg tvisvar á dag). Ekki er ráðlagt að gefa ipilimumab og vemurafenib samhliða, byggt á bráðabirgðaupplýsingum.

Gjöf á eftir vemurafenibi

Í II. stigs rannsókn á meðferð með vemurafenibi og 10 mg/kg af ipilimumabi sem gefið er í kjölfarið hjá sjúklingum með BRAF stökkbreytt sortuæxli með meinvörpum, var sýnt fram á hærri tíðni 3. stigs aukaverkana á húð en þegar ipilimumab var gefið eitt sér. Gæta skal varúðar þegar gefa á ipilimumab á eftir vermurafenibi.

Börn

Takmarkaðar þó ekki langtímaupplýsingar um öryggi liggja fyrir um notkun ipilimumabs hjá unglingum 12 ára og eldri.

Aðeins mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 12 ára. Því á ekki að nota ipilimumab handa börnum yngri en 12 ára.

Áður en einlyfjameðferð með ipilimumabi er hafin hjá unglingum 12 ára og eldri er læknum ráðlagt að meta hvern sjúkling einstaklingsbundið og taka tillit til takmarkaðra fyrirliggjandi upplýsinga, ávinnings sem hefur komið fram og eiturverkana ipilimumab einlyfjameðferðar hjá börnum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ipilimumab er einstofna mannamótefni sem umbrotnar ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (CYP) eða annarra ensíma sem taka þátt í lyfjaumbrotum.

Gerð var rannsókn á fullorðnum á milliverkunum ipilimumabs þegar það er gefið eitt og sér og í samsettri krabbameinslyfjameðferð (dacarbazin eða paclitaxel/carboplatin) og milliverkanir við CYP ísóensím (einkum CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 og CYP3A4) metnar hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Engar lyfjahvarfamilliverkanir sem skipta máli klínískt komu fram milli ipilimumabs og paclitaxel/carboplatin, dacarbazins eða umbrotsefnis þess þ.e. 5-aminoimidazol-4-carboxamid.

Aðrar milliverkanir

Barksterar

Forðast skal barkstera til altæktrar notkunar fyrir upphaf meðferðar með ipilimumabi vegna mögulegra áhrifa þeirra á lyfhrif og verkun ipilimumabs. Hins vegar getur altæk notkun barkstera eða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja komið til, eftir að meðferð með ipilimumabi er hafin, til meðferðar við

ónæmistengdum aukaverkunum. Altæk notkun barkstera eftir að meðferð með ipilimumabi er hafin virðist ekki draga úr verkun ipilimumabs.

Segavarnarlyf

Notkun segavarnarlyfja getur aukið hættu á blæðingum í meltingarvegi. Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með segavarnarlyfjum þar sem blæðingar í meltingarvegi geta verið aukaverkun í tengslum við notkun ipilimumabs (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ipilimumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Manna-IgG1 fer yfir fylgju. Möguleg hættu fyrir fóstur er ekki þekkt. YERVOY er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir, nema klínískur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagið

Sýnt hefur verið fram á ipilimumab í mjög litlu magni í mjólk hjá cynomolgus öpum sem hafa verið meðhöndlaðir á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort ipilimumab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður manna-IgG1 í brjóstamjólk er almennt takmarkaður og aðgengi IgG er lítið þegar það er gefið um munn. Marktæk útsetning ungbarns er ekki talin líkleg og ólíklegt er að áhrif komi fram hjá brjóstmylkingi/ungbarni. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum á brjóstmylking þarf að veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með YERVOY fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hættu eigi brjóstagið eða hættu meðferð með YERVOY.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif ipilimumabs á frjósemi. Því eru áhrif ipilimumabs á frjósemi hjá körlum og konum óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

YERVOY hefur lítil áhrif á á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vegna mögulegra aukaverkana svo sem þreytu (sjá kafla 4.8) skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að þeir verið ekki fyrir slíkum aukaverkunum af völdum ipilimumabs.

4.8 Aukaverkanir

Ipilimumab einlyfjameðferð (sjá kafla 4.2)

a. Yfirlit yfir öryggi

Ipilimumab hefur verið gefið u.þ.b. 10.000 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem gerðar voru til að meta notkun þess í ýmsum skömmtum og við mismunandi gerðum ævla. Ef annað er ekki tekið fram endurspeglar eftirfarandi upplýsingar útsetningu fyrir 3 mg/kg af ipilimumabi í klínískum rannsóknum á sortuæxli. Í III. stigs rannsókninni MDX010-20 (sjá kafla 5.1) var miðgildi skammtafjölda 4 skammtar (á bilinu 1-4).

Algengast er að aukaverkanir af ipilimumabi séu í tengslum við aukna eða of mikla ónæmissvörun. Flestar þessara aukaverkana, m.a. alvarlegar aukaverkanir, gengu til baka eftir að viðeigandi meðferð við þeim var hafin eða meðferð með ipilimumabi hætt (sjá kafla 4.4 varðandi meðhöndlun ónæmistengdra aukaverkana).

Hjá sjúklingum sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér í rannsókn MDX010-20, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ($\geq 10\%$ sjúklinga) niðurgangur, útbrot, kláði, þreyta, ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst og kviðverkir. Flestar voru vægar eða miðlungsmiklar (1. eða 2. stigs). Meðferð með ipilimumabi var hætt vegna aukaverkana hjá 10% sjúklinga.

b. Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli, sem fengu meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi í klínískum rannsóknum (n= 767) og við eftirlit eftir markaðssetningu, eru taldar upp í töflu 4.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni ónæmistengdra aukaverkana hjá HLA-A2*0201 jákvæðum sjúklingum sem fengu ipilimumab í rannsókn MDX010-20 var svipað og sú tíðni sem kom fram í klínísku rannsóknunum í heild.

Öryggi ipilimumabs 3 mg/kg hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður sem var metið út frá sameinuðum niðurstöðum úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum (N= 75, meðhöndlaðir) og í tveimur afturvirkum áhorfsrannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (N= 273 og N= 157) og í CA184-169 (N=362) var svipað og hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli sem höfðu fengið meðferð áður.

Öryggi sjúklinga með óskurðtækt sortuæxli eða með meinvörpum sem fengu ipilimumab (3 mg/kg, með lágmarkseftirfylgni 3 ár) og tóku þátt í fjölþjóða, framskyggnri áhorfsrannsókn CA184143 (N= 1.151) var svipað og greint var frá í klínískum rannsóknum á ipilimumabi við langt gengnu sortuæxli.

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli á meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg (n=767)	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sjaldgæfar	Sýklasótt ^b , sýklasóttarlost ^b , þvagfærasýking, sýking í öndunarvegi
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	
Algengar	Æxlisverkir
Sjaldgæfar	Hjáæxlisheilkenni
Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðleysi, eítílfrumnafæð
Sjaldgæfar	Blóðlýsublóðleysi ^b , blóðflagnafæð, eósínfíklafjöld, daufkyrningafæð
Tíðni ekki þekkt	traffrumnager með rauðkornaáti (histiocytosis haematophagic) ^c
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi
Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar	
Algengar	Vanstarfsemi í heiladingli (m.a. bólga í heiladingli) ^c , vanstarfsemi í skjaldkirtli ^c
Sjaldgæfar	Vanstarfsemi í nýrnahettum ^c , afleidd vanstarfsemi í nýrnahettum ^d , ofstarfsemi í skjaldkirtli ^c , vanstarfsemi í kynkirtlum
Mjög sjaldgæfar	Sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga ^d , skjaldkirtilsbólga ^d
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Algengar	Vökvaskortur, blóðkalíumlækkun
Sjaldgæfar	Blóðnatríumlækkun, blóðlýting, blóðfosfatlækkun, æxlislýsuheilkenni, blóðkalíumlækkun ^d
Geðræn vandamál	
Algengar	Ruglástand
Sjaldgæfar	Breytingar á andlegu ástandi, þunglyndi, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	
Algengar	Úttaugakvilli í skyntaugum, sundl, höfuðverkur, sinnuleysi
Sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni ^{b,c} , heilahimnubólga (bakteríulaus), sjálfsnæmiskvilli í miðtaugakerfi (heilakvilli) ^d , aðsvif, heilataugakvilli, heilabjúgur, úttaugakvilli, samhæfingarleysi, skjálfti, vöðvakrampi, taltruflanir
Mjög sjaldgæfar	vöðvaslensfár ^d
Augu	
Algengar	Þokusýn, augnverkur
Sjaldgæfar	Æðubólga ^c , blæðing í glerhlaup, lithimnubólga ^c , augnbjúgur ^d , hvarmabólga ^d , minnkuð sjónskerpa, tilfinning um aðskotahlut í auga, augnslímhúðarbólga
Mjög sjaldgæfar	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni ^c , alvarlegt sjónulos
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartsláttaróregla, gáttatif
Æðar	
Algengar	Lágur blóðþrýstingur, andlitsroði, hitakóf
Sjaldgæfar	Æðabólga, æðakvilli ^b , blóðþurrð í útæðum, réttstöðublóðþrýstingsfall
Mjög sjaldgæfar	gagnaugaæðabólga ^d
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Andþyngsli, hósti

Sjaldgæfar	Öndunarbílun, brátt andnauðarheilkenni ^b , íferð í lungum, lungnabjúgur, millivefslungnabólga, ofnæmiskvef
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur ^c , uppköst, ógleði
Algengar	Blæðing í meltingarvegi, ristilbólga ^{b,c} , hægðatregða, bakflæðissjúkdómur í vélinda, kviðverkir, slímhúðarbólga ^d
Sjaldgæfar	Rof í meltingarvegi ^{b,c} , rof í ristli ^{b,c} , rof í þörmum ^{b,c} , lífhimnubólga ^b , maga- og þarmabólga, sarpbólga í ristli (diverticulitis), brisbólga, þarmabólga, magasár, sár í ristli, munnbólga, vélindabólga, garnastífla ^d
Mjög sjaldgæfar	endaþarmsbólga ^d
Lifur og gall	
Algengar	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar	Lifrabílun ^{b,c} , lifrabólga, lifrarstækkun, gula

Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot ^c , kláði ^c
Algengar	Húðbólga, roði, skjallblettir (vitiligo), ofsakláði, exem ^d , skalli, nætursviti, húðpurkur
Sjaldgæfar	Eitrunardreplos húðþekju ^{b,c} , æðabólga með niðurbroti hvítra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis), húðflögnun, breyting á háralit ^d
Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ^d , sóri ^d , lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) ^d
Tíðni ekki þekkt	blöðrusóttarlíki
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Liðverkir, vöðvaverkir, stoðkerfisverkir ^f , vöðvakippir
Sjaldgæfar	Fjölvöðvagigt, vöðvabólga ^d , liðagigt, vöðvamáttleysi ^d
Mjög sjaldgæfar	Fjölvöðvaþroti ^d
Nýru og þvægferi	
Sjaldgæfar	Nýrnabilun ^b , gauklabólga í nýrum ^c , sjálfsnæmis nýrnabólga ^d , nýrnapiþublóðsýring, blóð í þvagi ^d
Mjög sjaldgæfar	Prótein í þvagi ^d
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	Tíðateppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Breyta, viðbrögð á stungustað, hiti
Algengar	Kuldahrollur, þróttleysi, bjúgur, verkir, influensulík veikindi ^d
Sjaldgæfar	Líffærabilun í fjölda líffæra ^{b,c} , altækt bólgusvörunarheilkenni ^d , viðbrögð við innrennsli
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Hækkun alanín amínótransferasa ^c , hækkun aspartat amínótransferasa ^c , hækkun alkalisks fosfatasa í blóði ^d , hækkun bilirúbíns í blóði, þyngdartap
Sjaldgæfar	Aukinn gamma-glutamyltransferasi ^d , hækkun kreatíníns í blóði, hækkun TSH hormóns í blóði, lækkun kortisóls í blóði, lækkun kortikótrópíns í blóði, hækkun lípasa ^c , hækkun amýlása í blóði ^c , jákvæð kjarnamótefni ^d (antinuclear antibodies), lækkun testósteróns í blóði
Mjög sjaldgæfar	TSH lækkun í blóði ^d , blóðtýroxínlækkun ^d , óeðlileg prólaktínigildi í blóði ^d

^a Tíðnin byggist á sameinuðum niðurstöðum úr 9 klínískum rannsóknum á ipilimumabi 3 mg/kg við sortuæxli.

^b Þar með talið dauðsföll.

^c Nánari upplýsingar um þessar mögulegu bólgumyndandi aukaverkanir eru í kaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4. Upplýsingar í þessum köflum endurspeglar fyrst og fremst reynslu úr III. stigs rannsókn, MDX010-20.

^d Gögn úr öðrum en 9 klínískum rannsóknum á sortuæxli sem er lokið voru tekin með við ákvörðun á tíðni.

^e Atvik eftir markaðssetningu (sjá einnig kafla 4.4).

^f Stoðkerfisverki er samsett hugtak sem nær yfir bakverk, beinverki, stoðkerfisverk í brjósti, óþægindi í stoðkerfi, vöðvaverki, hálsverk, verk í útlimum og verk í hrygg.

Greint var frá öðrum aukaverkunum, sem ekki eru taldar upp í töflu 4, hjá sjúklingum sem fengu aðra skammta (annaðhvort < eða > 3 mg/kg) af ipilimumabi í klínískum rannsóknum á sortuæxli. Þessar aukaverkanir voru allar af tíðni <1% nema annað sé tekið fram: mengiserting, hjartavöðvabólga, vökví í kringum hjarta, hjartavöðvakvilli, sjálfsofnæmislífrabólga, þrymlaroði, sjálfsofnæmisbrísbólga, vanstarfsemi í heiladingli, vanstarfsemi í kalkkirtlum, smitandi lífhimnubólga, hvítuhýðisbólga, augnhvítubólga, Raynaud's sjúkdómur, handa-fóta heilkenni, heilkenni cytokinlosunar, sarklíki, gónadótrópínlækkun í blóði, hvítkornafæð, blóðríki (polycythaemia), eitlafrumnadreyri, bólga í augnvöðva og skyntaugaheyrnartap.

Heildaröryggi ipilimumabs 3 mg/kg í klínísku rannsókninni CA184-169 (N=362) var í samræmi við staðfest öryggi hjá sjúklingum sem fengu meðferð við langt gengnu sortuæxli.

Ipilimumab ásamt nivolumabi (sjá kafla 4.2)

a. Samantekt á öryggi

Við gjöf ipilimumabs ásamt nivolumabi, sjá samantekt á eiginleikum nivolumabs áður en meðferð er hafin. Fyrir viðbótarupplýsingar m.t.t. varnaðarorða og varúðarreglna í tengslum við nivolumab meðferð, sjá SmPC fyrir nivolumab.

Sortuæxli

Í sameinuðum gögnum um ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli (n = 448) með lágmarks eftirfylgni á bilinu 6 til 28 mánuðir voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) útbrot (52%), þreyta (46%), niðurgangur (43%), kláði (36%), ógleði (26%), hiti (19%), minnkuð matarlyst (16%), vanstarfsemi skjaldkirtils (16%), ristilbólga (15%), uppköst (14%), liðverkir (13%), kviðverkur (13%), höfuðverkur (11%) og mæði (10%). Yfirleitt voru aukaverkanirnar vægar eða meðalalvarlegar (1. eða 2. stig).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg í CA209067 byrjuðu 3. og 4. stigs aukaverkanir að koma fram í upphaflega samsetta fasanum hjá 154/313 (49%). Hjá 147 sjúklingum í þessum hópi sem héldu meðferð áfram í einlyfjafasa kom a.m.k ein 3. eða 4. stigs aukaverkun fram í einlyfjafasanum hjá 47 (32%). Við lágmarkseftirfylgni sem var 60 mánuðir í rannsókn CA209067 komu engar vísbendingar um nýjar aukaverkanir fram.

Nýrnafrumkrabbamein

Í sameinuðum gögnum um ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumab 3 mg/kg hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein (n = 547) með lágmarkseftirfylgni 17,5 mánuði voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) þreyta (48%), útbrot (34%), kláði (28%), niðurgangur (27%), ógleði (20%), vanstarfsemi skjaldkirtils (16%), stoðkerfisverkir (15%), liðverkir (14%), minnkuð matarlyst (14%), hiti (14%), uppköst (11%), ofstarfsemi skjaldkirtils (11%). Yfirleitt voru aukaverkanirnar vægar eða meðalalvarlegar (1. eða 2. stig).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg í CA209214 komu 3. og 4. stigs aukaverkanir fyrst fram í upphafi samsetta fasans hjá 169/547 (31%). Hjá 382 sjúklingum í þessum hópi sem héldu meðferð áfram í einlyfjafasa kom a.m.k ein 3. eða 4. stigs aukaverkun fram á meðan á einlyfjafasanum stóð hjá 144 (38%).

b. Tafla með samantekt aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinuðum niðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg (n = 448) eru taldar upp í töflu 5. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir við samsetta notkun ipilimumabs ásamt nivolumabi

	Ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg*	Ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Algengar	lungnabólga, sýking í efri öndunarvegi	lungnabólga, sýking í efri öndunarvegi, tárubólga
Sjaldgæfar	berkjubólga	berkjubólga, heilahimnubólga án sýkingar
Blóð og eilar		
Algengar	eósínfíklafjöld	
Sjaldgæfar		eósínfíklafjöld
Ónæmiskerfi		
Algengar	innrennslistengd viðbrögð, ofnæmi	innrennslistengd viðbrögð, ofnæmi
Sjaldgæfar	sarklíki	
Tíðni ekki þekkt	höfnun líffæraígræðslu (solid organ transplant rejection) ^h	
Innkirtlar		
Mjög algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils	vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils
Algengar	nýrnahettubilun, vanstarfsemi í heiladingli, bólga í heiladingli, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli	nýrnahettubilun ^c , bólga í heiladingli ^c , bólga í skjaldkirtli, sykursýki ^c
Sjaldgæfar	ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^c , sykursýki ^c	ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^c , hypopituitarism, vanstarfsemi í heiladingli
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	minnkuð matarlyst	minnkuð matarlyst
Algengar	vökvaskortur	vökvaskortur
Sjaldgæfar		efnaskiptablóðsýring
Tíðni ekki þekkt	æxlislýsuheilkenni ⁱ	
Lifur og gall		
Algengar	lifrabólga ^c	lifrabólga ^c
Taugakerfi		
Mjög algengar	höfuðverkur	
Algengar	úttaugakvilli, sundl	höfuðverður, úttaugakvilli, sundl
Sjaldgæfar	Guillain Barré heilkenni, fjöltaugakvilli, taugabólga, ristarbeygjulömun, sjálfsnæmis taugakvilli (þ. á m. andlitstaugar og fráfarandi taugalömun (facial og abducens nerve paresis)), heilabólga ^c	fjöltaugakvilli sjálfsnæmis taugakvilli (þ. á m. andlitstaugar og fráfarandi taugalömun), vöðvaslensfár ^c
Augu		
Algengar	æðahjúpsbólga, þokusýn	þokusýn
Sjaldgæfar		æðahjúpsbólga
Tíðni ekki þekkt	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni ^h	
Mjög sjaldgæfar	alvarlegt sjónulos	alvarlegt sjónulos
Hjarta		
Algengar	hraðsláttur	hraðsláttur
Sjaldgæfar	hjartsláttartruflanir (m.a. takttruflanir frá slegli) ^{a,d} , gáttatif, hjartavöðvabólga ^{a,f}	hjartsláttartruflanir (m.a. takttruflanir frá slegli), hjartavöðvabólga ^c
Tíðni ekki þekkt	gollurshúsraskanir ^l	
Æðar		

Algengar	háþrýstingur	háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	mæði	
Algengar	lungnabólga ^{c,a} , lungnablóðrek ^a , hósti	lungnabólga, lungnablóðrek, fleiðruútflæði, hósti
Sjaldgæfar	fleiðruútflæði	
Meltingarfæri		
Mjög algengar	ristilbólga ^a , niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar	munnbólga, brisbólga, hægðatregða, munnþurrkur	ristilbólga, munnbólga, brisbólga kviðverkur, hægðatregða, munnþurrkur
Sjaldgæfar	gatmyndun í þörmum ^a , magabólga, skeifugarnabólga	magabólgur
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	útbrot ^c , kláði	útbrot ^c , kláði
Algengar	skjallblettir (vitiligo), þurr húð, roði, hárlos, ofsakláði	þurr húð, roði, ofsakláði
Sjaldgæfar	sóri (psoriasis)	Stevens-Johnson heilkenni, skjallblettir (vitiligo), regnbogaróði, hárlos, psoriasis
Mjög sjaldgæfar	eitrunardreplos húðþekju ^{a,f} , Stevens-Johnson heilkenni ^f	
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	liðverkir	verkir í stoðkerfi ^g , liðverkir
Algengar	verkir í stoðkerfi ^g	liðbólga, vöðvakrampi, vöðvamáttleysi
Sjaldgæfar	hryggbólgujúkdómur (spondyloarthritis), Sjögrens heilkenni, liðverkir, vöðvakvilli, vöðvabólga (þ.á.m. fjölvöðvabólga) ^{a,c} , rákvöðvalýsa ^{a,f}	fjölvöðvagigt, vöðvabólga (þ.á.m. fjölvöðvabólga), rákvöðvalýsa
Nýru og þvafæri		
Algengar	nýrnabilun (þ.á.m. bráður nýrnaskaði) ^{a,c}	nýrnabilun (þ.á.m. bráður nýrnaskaði) ^c
Sjaldgæfar	millivefsnýrnabólga	millivefsnýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	þreyta, hiti	þreyta, hiti
Algengar	bjúgur (m.a. útlægur búgur), verkur	bjúgur (m.a. útlægur búgur), verkur, brjóstverkur, kuldahrollur
Sjaldgæfar	brjóstverkur	
Rannsóknaniðurstöður^b		
Mjög algengar	hækkað ASAT, hækkað ALAT, hækkað heildarbilirúbín, hækkaður alkalískur fosfatasi, hækkaður lípasi, hækkaður amýlasi, hækkað kreatínín, blóðsykurshækkun ^c , blóðsykurslækkun, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun á kalsíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á magnesíum í blóði, lækkun á natríum í blóði	hækkað ASAT, hækkað ALAT, hækkað heildarbilirúbín, hækkaður alkalískur fosfatasi, hækkaður lípasi, hækkaður amýlasi, hækkað kreatínín, blóðsykurshækkun ^c , blóðsykurslækkun, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð ^c , blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun á kalsíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á kalíum í blóði, lækkun á magnesíum í blóði, lækkun á natríum í blóði
Algengar	hækkun á kalsíum í blóði, hækkun á magnesíum í blóði, hækkun á natríum í blóði, þyngdartap	hækkun á magnesíum í blóði, hækkun á natríum í blóði, þyngdartap

- * ipilimumab ásamt nivolumabi fyrstu 4 skammtana og fylgt eftir með nivolumab einlyfjameðferð við sortuæxli.
- ** ipilimumab ásamt nivolumabi fyrstu 4 skammtana og fylgt eftir með nivolumab einlyfjameðferð við nýrnafrumukrabbameini.
 - a Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik í klínískum rannsóknum sem er lokið eða sem standa yfir
 - b Tíðni rannsóknaniðurstaðna endurspeglar hlutfall sjúklinga þar sem niðurstöður rannsókna hafa versnað frá upphafsgildi. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum; óeðlilegar rannsóknaniðurstöður“ hér á eftir.
 - c Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg tilvik í klínískum rannsóknum sem er lokið eða sem standa yfir.
 - d Tíðni aukaverkana í líffæraflokknum hjarta, óháð orsök, var hærri hjá nivolumab hópnum en hjá krabbameinslyfjahópnum sem tók til sjúklinga með sortuæxli með meinvörpum sem höfðu áður fengið CTLA4/BRAF hemla. Tíðni á hver 100 ár sem sjúklingar voru útsettir var 9,3 á móti 0; greint var frá alvarlegum aukaverkunum á hjarta hjá 4,9% sjúklinga í nivolumab hópnum miðað við 0 í hópi þeirra sem rannsóknarlæknað völdu. Tíðni aukaverkana á hjarta var lægri hjá nivolumab hópnum en hjá dacarbazin hópnum sem tók til sjúklinga með sortuæxli með meinvörpum sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Samkvæmt rannsóknarlæknum tengdust þær ekki nivolumabi fyrir utan hjartsláttartruflanir (gáttatíf, hraðtaktur og takttruflanir frá slegli).
 - e Útbrot er samsett hugtak sem nær yfir dröfnuörðuútbrot, roðapotsútbrot, kláðaútbrot, útbrot í hársliðri, dröfnuútbrot, útbrot sem líkjast mislinguútbrotum, örðuútbrot, graftarbóluútbrot, útbrot með nabbahreistursfrumum, vessablöðruútbrot, útbreidd útbrot, flagnandi útbrot, húðbólgu, húðbólgu sem líkist þrymlabólum, ofnæmishúðbólgu, bráðaofnæmishúðbólgu (dermatitis atopic), blöðruhúðbólgu, skinnflagningsbólgu, sóralíka húðbólgu, lyfjautþot og húðupphlaup.
 - f Einnig greint frá í rannsóknum sem ekki voru með í sameinuðum niðurstöðum. Tíðnin byggist á útsetningu í öllum rannsóknunum.
 - g Verkir í stoðkerfi er samsett hugtak sem nær yfir bakverk, beinverki, stoðkerfisverk í brjósti, óþægindi í stoðkerfi, vöðvaverki, hálsverk, verk í útlimum og verk í hrygg.
 - h Atvik eftir markaðssetningu (sjá einnig kafla 4.4)
 - i Greint frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.
 - j Gollurshússraskanir er samsett hugtak sem nær yfir gollurshússbólgu, gollurshússvökva, gollurshússþrengingu og Dressler heilkenni.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Ef annað er ekki tekið fram eru eftirfarandi upplýsingar sem tengjast ipilimumab einlyfjameðferð byggðar á sjúklingum sem fengu annaðhvort 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér (n=131) eða 3 mg/kg af ipilimumabi í samsettri meðferð með gp100 (n=380) í III. stigs rannsókn á langt gengnu (óskurðtæku eða með meinvörpum) sortuæxli (MDX010-20, sjá kafla 5.1).

Ipilimumab ásamt nivolumabi tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Yfirleitt var hægt að ráða bót á ónæmistengdum aukaverkunum með viðeigandi meðferð. Nauðsynlegt var að hætta meðferð fyrir fullt og allt hjá fleiri sjúklingum sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi en hjá sjúklingum sem fengu nivolumab einlyfjameðferð. Tafla 6 sýnir hlutfall sjúklinga með ónæmistengdar aukaverkanir sem hættu meðferð með ipilimumabi ásamt nivolumabi fyrir fullt og allt. Að auki sýnir tafla 6 hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkun og nauðsynlegt var að gefa háskammta barksterameðferð (a.m.k. jafngildi 40 mg prednisóns á sólarhring). Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.4.

Tafla 6: Ónæmistengdar aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta varð meðferð fyrir fullt og allt eða kröfðust háskammta barksterameðferðar

	Ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg %	Ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg %
Ónæmistengd aukaverkun sem leiddi til þess að hætta varð meðferð		
Millivefslungnabólga (pneumonitis)	2,0	2,2
Ristilbólga	16	4,0
Lifrabólga	9	4,4
Nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna	1,1	1,3
Innkirtlakvillar	2,7	2,9
Húð	0,9	1,5

Ofnæmi/Innrennslistengd viðbrögð	0	0
Ónæmistengd aukaverkun sem krafðist háskammta barksterameðferðar^{a,b}		
Millivefslungnabólga (pneumonitis)	63	59
Ristilbólga	46	26
Lifrabólga	46	35
Nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna	17	27
Innkirtlakvillar	27	25
Húð	7	7
Ofnæmi/Innrennslistengd viðbrögðn	6	9

^a a.m.k. jafngildi 40 mg prednisóns á sólarhring

^b tíðni er samkvæmt fjölda sjúklinga sem fengu ónæmistengda aukaverkun

Ónæmistengdar aukaverkanir í meltingarvegi

Alvarlegar ónæmistengdar aukaverkanir í meltingarvegi hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna rofs í meltingarvegi hjá <1% sjúklinga sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi í samsettri meðferð með gp100.

Í hópnum sem fékk meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér, var greint frá niðurgangi og ristilbólgu, óháð alvarleika, hjá 27% og 8% sjúklinga, í hvoru tilviki fyrir sig. Tíðni verulegs niðurgangs (3. eða 4. stigs) og verulegrar ristilbólgu (3. eða 4. stigs) var 5% í báðum tilvikum. Miðgildi tímalengdar fram að verulegum eða banvænum (3. til 5. stigs) ónæmistengdum aukaverkunum í meltingarvegi var 8 vikur (á bilinu 5 til 13 vikur) frá upphafi meðferðar. Eftir meðferð samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni gengu aukaverkanir til baka (skilgreint þannig að aukaverkun varð væg [1. stigs], hverfandi eða af þeim alvarleika sem hún var við upphaf meðferðar), í flestum tilvikum (90%) og var miðgildi tímalengdar frá því að aukaverkun kom fram og þar til hún gekk til baka 4 vikur (á bilinu 0,6 til 22 vikur). Í klínískum rannsóknum komu fram merki um slímhúðarbólgu, með eða án sármyndana og íferð eitilfrumna og dauðfyrninga í tengslum við ónæmistengda ristilbólgu.

Ónæmistengd ristilbólga

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli, var tíðni niðurgangs eða ristilbólgu 46,7% (209/448). Greint var frá 2. stigs, 3. stigs, og 4. stigs tilvikum hjá 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) og 0,4% (2/448) sjúklinga, í sömu röð. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 1,2 mánuðir (á bilinu: 0,0-22,6). Hjöðnun varð hjá 186 sjúklingum (89,4%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 3,0 vikur (á bilinu: 0,1-159,4⁺).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini, var tíðni niðurgangs eða ristilbólgu 28,2% (154/547). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs tilvikum hjá 10,4% (57/547) og 4,9% (27/547), í sömu röð. Ekki var greint frá 4. og 5. stigs tilvikum. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 1,2 mánuðir (á bilinu: 0,024,7). Hjöðnun varð hjá 140 sjúklingum (91,5%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 2,4 vikur (á bilinu: 0,1-103,1⁺).

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli var tíðni millivefslungnabólgu þ.m.t. millivefslungnasjúkdóms 7,8% (35/448). Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) og 0,2% (1/448) sjúklinga, í sömu röð. Eitt af 3. stigs lungnabólgutilvikunum versnaði á 11 dögum og endaði með dauðsfalli. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 2,6 mánuðir (á bilinu: 0,7-12,6). Aukaverkunin hjaðnaði hjá 33 sjúklingum (94,3%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 6,1 vika (á bilinu: 0,3-35,1).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini var tíðni millivefslungnabólgu þ.m.t. millivefslungnasjúkdóms 6,2% (34/547). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs tilvikum hjá 3,1% (17/547) og 1,1% (6/547), í sömu röð. Í rannsókninni var ekki greint frá 4. og 5. stigs aukaverkunum. Miðgildi tímalengdar þar til

aukaverkunin kom fram var 2,6 mánuðir (á bilinu: 0,25-20,6). Aukaverkunin hjaðnaði hjá 31 sjúklingum (91,2%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 6,1 vika (á bilinu: 0,7-85,9⁺).

Ónæmistengdar eiturverkanir á lifur

Alvarlegar ónæmistengdar eiturverkanir á lifur hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna lifrabilunar hjá <1% sjúklinga sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér.

Greint var frá mismiklum hækkunum á ASAT hjá 1% sjúklinga og ALAT hjá 2% sjúklinga. Ekki var greint frá neinum verulegum (3. eða 4. stigs) hækkunum á ASAT eða ALAT. Tímalengd frá upphafi meðferðar fram að miðlungsmiklum, verulegum eða banvænum (2. til 5. stigs) ónæmistengdum eiturverkunum á lifur var á bilinu 3 til 9 vikur. Eftir meðhöndlun samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni, gengu eiturverkanir til baka á 0,7 til 2 vikum. Í klínískum rannsóknum sýndu vefjasýni úr lifur hjá sjúklingum með ónæmistengdar eiturverkanir á lifur merki um bráða bólgu (daufkyrninga, eitilfrumur og átfrumur).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab í stærri skammti en ráðlögðum í samsettri meðferð með dacarbazini komu ónæmistengdar eiturverkanir á lifur oftast fram en hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg í einlyfjameðferð.

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg var tíðni óeðlilegra lifrarprófa 29,5% (132/448). Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) og 1,8% (8/448) sjúklinga, í sömu röð. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 1,5 mánuðir (á bilinu: 0,0-30,1). Hjöðnun varð hjá 124 sjúklingum (93,9%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 5,1 vika (á bilinu: 0,1-106,9).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini var tíðni óeðlilegra lifrarprófa 18,5% (101/547), í sömu röð. Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) og 1,6% (9/547) sjúklinga, í sömu röð. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 2,0 mánuðir (á bilinu: 0,4-26,8). Hjöðnun varð hjá 86 sjúklingum (85,1%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 6,1 vika (á bilinu: 0,1⁺-82,9⁺).

Ónæmistengdar aukaverkanir á húð

Alvarlegar aukaverkanir á húð sem geta verið ónæmistengdar hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna eitrunardrepsloss húðþekju (m.a. Stevens-Johnson heilkenni) hjá <1% sjúklinga sem fengu ipilimumab í samsettri meðferð með gp100 (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum á ipilimumabi og eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS). Greint hefur verið frá tilfallandi tilvikum blöðrusóttarlíkis eftir markaðssetningu.

Í hópnum sem fékk meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér, var greint frá útbrotum og kláða, óháð alvarleika, hjá 26% sjúklinga í báðum tilvikum. Útbrot og kláði af völdum ipilimumabs var yfirleitt vægur (1. stigs) eða miðlungsmikill (2. stigs) og svaraði meðferð við einkennum. Miðgildi tímalengdar fram að miðlungsmiklum, verulegum eða banvænum (2.-5. stigs) aukaverkunum á húð var 3 vikur (á bilinu 0,9-16 vikur) frá upphafi meðferðar. Eftir meðhöndlun samkvæmt leiðbeiningum skilgreindum í rannsóknaráætluninni, gengu eiturverkanir í flestum tilvikum (87%) til baka og var miðgildi tímalengdar frá því að eiturverkanir komu fram og þar til þær höfðu gengið til baka 5 vikur (á bilinu 0,6 til 29 vikur).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli var tíðni útbrot 65,0% (291/448). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs tilvikum hjá 20,3% (91/448) og 7,6% (34/448), í sömu röð. Ekki var greint frá 4. og 5. stigs tilvikum. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 0,5 mánuðir (á bilinu: 0,0-19,4). Hjöðnun varð hjá 191 sjúklingi (65,9%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 11,4 vikur (á bilinu: 0,1-150,1⁺). Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum SJS og TEN sem sum hafa verið banvæn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini, var tíðni útbrot 48,8% (267/547). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs tilvikum hjá 13,7% (75/547) og 3,7% (20/547), í sömu röð. Ekki var greint frá 4. og 5. stigs tilvikum. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 0,9 mánuðir (á bilinu: 0,017,9). Hjöðnun varð hjá 192 sjúklingum (72,2%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 11,6 vikur (á bilinu: 0,1-126,7⁺).

Ónæmistengdar aukaverkanir á taugakerfi

Alvarlegar ónæmistengdar aukaverkanir á taugakerfi hafa komið fram af völdum ipilimumabs. Greint hefur verið frá lífshættulegu Guillain-Barré heilkenni hjá <1% sjúklinga sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi í samsettri meðferð með gp100. Einnig hefur verið greint frá einkennum sem líkjast vöðvaslensfári hjá <1% sjúklinga sem fengu stærri skammta af ipilimumabi í klínískum rannsóknum.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfssemi nýrna

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli var tíðni nýrnabólgu eða vanstarfssemi nýrna 5,1% (23/448). Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) og 0,7% (3/448) sjúklinga, í sömu röð. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 2,6 mánuðir (á bilinu: 0,5-21,8). Hjöðnun varð hjá 21 sjúklingi (91,3%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 2,1 vika (á bilinu: 0,1- 125,1⁺).

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini, var tíðni nýrnabólgu eða vanstarfssemi nýrna 8,8% (48/547). Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) og 0,5% (3/547) sjúklinga, í sömu röð. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 2,1 mánuðir (á bilinu: 0,016,1). Hjöðnun varð hjá 37 sjúklingum (77,1%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 13,2 vika (á bilinu: 0,1⁺-106,0⁺).

Ónæmistengdar truflanir á starfsemi innkirtla

Í hópnum sem fékk meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér var greint frá vanstarfsemi í heiladingli, óháð alvarleika, hjá 4% sjúklinga. Skert starfsemi nýrnahettna, ofstarfsemi í skjaldkirtli og vanstarfsemi í skjaldkirtli, óháð alvarleika, var skráð hjá 2% sjúklinga. Greint var frá verulega skertri (3. stigs eða 4. stigs) heiladingulsstarfsemi hjá 3% sjúklinga. Engin tilvik um alvarlega eða mjög alvarlega (3. stigs eða 4. stigs) skerta nýrnahettustarfsemi, ofstarfsemi í skjaldkirtli eða vanstarfsemi í skjaldkirtli hafa verið tilkynnt. Tímalengd frá upphafi meðferðar fram að miðlungsmiklum til mjög alvarlegum (2. stigs til 4. stigs) ónæmistengdum truflunum á innkirtlastarfsemi var á bilinu 7 til næstum því 20 vikur. Yfirleitt náðist stjórn á ónæmistengdum truflunum á innkirtlastarfsemi sem fram komu í klínískum rannsóknum með uppbótarmeðferð með hormónum.

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli var tíðni skjaldkirtilsrasakana 25,2% (113/448). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs skjaldkirtilsröskunum hjá 14,5% (65/448) og 1,3% (6/448) sjúklinga, í sömu röð. Greint var frá 2. stigs og 3. stigs heiladingulsbólgu (þ. á m. eitifrumna heiladingulsbólgu) hjá 5,8% (26/448) og 2,0% (9/448) sjúklinga, í sömu röð. Greint var frá 2. stigs og 3. stigs vanstarfsemi heiladinguls hjá 0,4% (2/448) og 0,7% (3/448) sjúklinga, í sömu röð. Greint var frá 2., 3. og 4. stigs nýrnahettubílu (þ.á.m. afleiddri nýrnahettubílu) hjá 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) og 0,2% (1/448) sjúklinga, í sömu röð. Greint var frá 1., 2., 3. og 4. stigs sykursýki og 4. stigs ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hverju fyrir sig hjá 0,2% (1/448) sjúklinga. Ekki var greint frá 5. stigs tilviki innkirtlakvilla. Miðgildi tímalengdar þar til þessir innkirtlakvillar komu fram var 1,9 mánuðir (á bilinu: 0,0-28,1). Hjöðnun varð hjá 64 sjúklingum (45,4%). Tími fram að hjöðnun var á bilinu 0,4 til 155,4⁺ vikur.

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini, var tíðni skjaldkirtilsrasakana 27,2% (149/547). Greint var frá 2. stigs og 3. stigs skjaldkirtilsröskunum hjá 15,7% (86/547) og 1,3% (7/547) sjúklinga, í sömu röð. Heiladingulsbólga kom fram hjá 4,0% (22/547) sjúklinga. Greint var frá 2. stigs, 3. stigs og 4. stigs tilvikum hjá 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) og 0,4% (2/547) sjúklinga, í sömu röð. Greint var frá 2. stigs vanstarfsemi heiladinguls hjá 0,4% (2/547) sjúklinga. Greint var frá 2., 3. og 4. stigs nýrnahettubílu (þ.á.m. afleiddri nýrnahettubílu) hjá 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) og 0,4% (2/547) sjúklinga, í sömu

röð. Greint var frá sykursýki þ.m.t. sykursýki af tegund I (3 tilvik 2. stigs, 2 tilvik 3. stigs og 3 tilvik 4. stigs) og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (1 tilvik 4. stigs). Ekki var greint frá 5. stigs tilviki innkirtlakvilla. Miðgildi tímalengdar þar til þessir innkirtlakvillar komu fram var 1,9 mánuðir (á bilinu: 0,0-22,3). Hjöðnun varð hjá 76 sjúklingum (42,7%). Tími fram að hjöðnun var á bilinu 0,4 til 130,3⁺ vikur.

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg var tíðni ofnæmis-/innrennslistviðbragða 3,8% (17/448). Í öllum tilvikum var um alvarleikastig 1 eða 2 að ræða. Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 2,2% (10/448) sjúklinga. Ekki var greint frá 3. til 5. stigs tilvikum.

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumabi 3 mg/kg var tíðni ofnæmis-/innrennslistviðbragða 4,0% (22/547). Í öllum tilvikum var um alvarleikastig 1 eða 2 að ræða. Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 2,4% (13/547) sjúklinga. Ekki var greint frá 3. til 5. stigs tilvikum.

Mótefnamyndun

Innan við 2% sjúklinga með langt gengið sortuæxli sem fengu ipilimumab í II. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum mynduðu mótefni gegn ipilimumabi. Enginn var með innrennslistengt ofnæmi eða ofnæmi í kringum innrennslistað eða bráðaofnæmisviðbrögð. Hlutleysandi mótefni gegn ipilimumabi greindust ekki. Á heildina litið voru engin greinileg tengsl milli mótefnamyndunar og aukaverkana.

Hjá þeim sjúklingum sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi og sem hægt var að meta með tilliti til mótefna gegn ipilimumabi var tíðni mótefna gegn ipilimumabi á bilinu 6,3 til 8,4%. Hlutleysandi mótefni gegn ipilimumabi var á bilinu 0 til 0,3%. Hjá sjúklingum sem hægt var að meta með tilliti til mótefna gegn nivolumabi var tíðni mótefna gegn nivolumabi 26% við notkun nivolumabs 3 mg/kg og ipilimumabs 1 mg/kg á 3 vikna fresti og 37,8% við notkun nivolumabs 1 mg/kg og ipilimumabs 3 mg/kg á 3 vikna fresti. Tíðni hlutleysandi mótefna gegn nivolumabi var 0,5% við notkun nivolumabs 3 mg/kg og ipilimumabs 1 mg/kg á 3 vikna fresti og 4,6% við notkun nivolumabs 1 mg/kg og ipilimumabs 3 mg/kg á 3 vikna fresti.

Við gjöf ásamt nivolumabi var úthreinsun ipilimumabs óbreytt þegar mótefni gegn ipilimumabi voru til staðar og engar vísbendingar voru um breytingar á eituráhrifum.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður með ipilimumab ásamt nivolumabi

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg við sortuæxli urðu rannsóknaniðurstöður lakari miðað við upphafsgildi, og alvarleikastig varð 3. eða 4. stigs samkvæmt eftirfarandi: blóðleysi hjá 2,8% (allt 3. stigs), blóðflagnafæð hjá 1,2%, hvítfrumnafæð hjá 0,5%, eítílfrumnafæð hjá 6,7%, daufkyrningafæð hjá 0,7%, aukinn alkalískur fosfatasi hjá 4,3%, aukið ASAT hjá 12,4%, aukið ALAT hjá 15,3%, aukið heildarbilirúbín hjá 1,2%, aukið kreatínín hjá 2,4%, blóðsykurshækkun hjá 5,3%, aukinn amýlasi hjá 8,7%, aukinn lípasi hjá 19,5%, blóðkalsíumlækkun hjá 1,2%, blóðnatríumhækkun hjá 0,2%, blóðkalsíumhækkun hjá 0,2%, blóðkalíumhækkun hjá 0,5%, blóðmagnésíumhækkun hjá 0,3%, blóðkalíumlækkun hjá 4,8% og blóðnatríumlækkun hjá 9,5%.

Hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumab 3 mg/kg við nýrnafrumkrabbameini urðu rannsóknaniðurstöður lakari miðað við upphafsgildi, og alvarleikastig varð 3. eða 4. stigs samkvæmt eftirfarandi: blóðleysi hjá 3,0% (allt 3. stigs), blóðflagnafæð hjá 0,7%, hvítfrumnafæð hjá 0,6%, eítílfrumnafæð hjá 5,1%, daufkyrningafæð hjá 1,1%, aukinn alkalískur fosfatasi hjá 2,0%, aukið ASAT hjá 4,8%, aukið ALAT hjá 6,5%, aukið heildarbilirúbín hjá 1,1%, aukið kreatínín hjá 2,1%, blóðsykurshækkun hjá 7,2%, blóðsykurslækkun hjá 1,8%, aukinn amýlasi hjá 12,2%, aukinn lípasi hjá 20,1%, blóðkalsíumlækkun hjá 0,4%, blóðkalsíumhækkun hjá 1,3%, blóðkalíumhækkun hjá 2,4%, blóðmagnésíumhækkun hjá 1,1%, blóðmagnésíumlækkun hjá 0,4%, blóðkalíumlækkun hjá 1,9%, og blóðnatríumlækkun hjá 9,9%.

d. Börn

Ekki var greint frá nýjum aukaverkunum hjá unglíngum 12 ára og eldri.

Í rannsókn CA184070 greindust engar ónæmistengdar aukaverkanir ≥ 3 . stigs hjá eina sjúklingnum 12 ára og eldri sem fékk meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg. Tveir (25,0%) af 8 sjúklingum sem fengu 5 mg/kg og 1 (11,1%) af 9 sjúklingum sem fengu 10 mg/kg greindu frá 3.–4. stigs tilvikum. Ekkert tilvikanna var banvænt. Tegundir ónæmistengdra aukaverkana voru í samræmi við reynslu hjá fullorðnum, þar sem algengustu ónæmistengdu aukaverkanirnar hjá öllum hópum voru tilvik í flokkunum meltingarfæri (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] og 44,4% [10 mg/kg]), lifrarstarfsemi (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) og húð (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Engar nýjar eða óvæntar ónæmistengdar aukaverkanir komu fram í rannsókninni. Enginn greinilegur munur var á tegundum ónæmistengdra aukaverkana sem greint var frá hjá fullorðnum og börnum.

Í rannsókn CA184178 komu engar nýjar eða óvæntar ónæmistengdar aukaverkanir fram og tíðni, alvarleiki og líffæri sem ónæmistengdar aukaverkanir kom fram í var svipað og greint var frá í rannsóknum hjá fullorðnum. Tveir sjúklingar í hópnum sem fékk 10 mg/kg fengu 1. stigs og 3. stigs ónæmistengda aukaverkun í innkirtlum á rannsóknartíma, blóðsykurshækkun. Ekki var greint frá öðrum frávikum í tengslum við innkirtla.

Samantekt á aukaverkunum hjá unglíngum 12 ára og eldri sem og hjá fullorðnum er í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á aukaverkunum eftir allt að fjóra 3, 5 og 10 mg/kg skammta hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð

	Fjöldi sjúklinga (%)								
	Aldur ≥ 12 til 21 árs			Aldur 12 til < 18 ára		Fullorðnir			
	Langt gengið sortuæxli og föst æxli sem ekki eru sortuæxli			Langt gengið sortuæxli		Langt gengið sortuæxli			
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Sameinaðar	CA184004/007/008/022 Sameinaðar		
	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		
Öll dauðsföll, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)		

Tafla 7:

Samantekt á aukaverkunum eftir allt að fjóra 3, 5 og 10 mg/kg skammta hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð

	Fjöldi sjúklinga (%)						
	Aldur ≥ 12 til 21 árs			Aldur 12 til < 18 ára		Fullorðnir	
	Langt gengið sortuæxli og föst æxli sem ekki eru sortuæxli			Langt gengið sortuæxli		Langt gengið sortuæxli	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Sameinaðar	CA184004/007/008/022 Sameinaðar
	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
Dauðsföll sem tengjast meðferð, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Alvarlegar aukaverkanir, n(%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Lyfjatengdar alvarlegar aukaverkanir, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Aukaverkanir sem verða til þess að notkun rannsóknarlýfsins er hætt, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Lyfjatengdar aukaverkanir sem verða til þess að notkun rannsóknarlýfsins er hætt, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Ónæmistengdar aukaverkanir, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Aukaverkanir, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Lyfjatengdar aukaverkanir, 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 fyrir CA184070, v.19.0 fyrir CA184178 og V.12.1 fyrir sameinaðar öryggisupplýsingar hjá fullorðnum. NA = ekki metið

Hjá fullorðnum er greint frá dauðsföllum í töflunni innan 70 daga frá síðasta skammti án tillits til tengsla. Dauðsföll hjá sjúklingum á barnaldri eru þau sem urðu á rannsóknartíma innan 30 daga eftir síðasta skammt, fyrir utan „Öll dauðsföll“ sem urðu >30 dögum eftir síðasta skammt. Í CA184178 var greint frá dauðsföllum a.m.k. 90 dögum eftir síðasta skammt.

Greint frá tengslum við imilimumab sem hugsanlega, líklega, ótvírætt eða vantar fyrir CA184178 og Adult Safety Pool, og tengt eða vantar fyrir CA184070.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lýfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Hámarksskammtur af ipilimumabi sem sjúklingar þola hefur ekki verið skilgreindur. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar allt að 20 mg/kg án sýnilegra eiturverkana.

Ef ofskömmtnun á sér stað verður að hafa náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til sjúkdómsteikna eða einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01XC11.

Verkunarháttur

Frumudrepandi T-eitilfrumna mótefnavaki-4 (CTLA-4) gegnir lykilhlutverki varðandi virkni T-frumna. Ipilimumab er CTLA-4 ónæmishemill (immune checkpoint inhibitor) sem blokkar hömlunarmerki T-frumu sem framkölluð eru af CTLA-4 ferli, eykur fjölda viðbragðsnæmra T-verkfrumna (T-effector cells) sem losna og gera beina T-frumu áráð á æxlisfrumur. CTLA-4 hömlun getur einnig dregið úr starfsemi T-stýrifrumna (T-regulatory cells) sem getur stuðlað að andæxlisónæmissvörun (anti-tumour immune response). Ipilimumab getur eytt T-stýrifrumum á æxlisstað valkvætt og aukið þannig hlutfall T-verkfrumna/T-stýrifrumna innan æxlis sem leiðir til æxlisfrumudaða.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með sortuæxli sem fengu ipilimumab jókst heildarfjöldi eitilfrumna í blóði (absolute lymphocyte count (ALC)) meðan á upphafsmeðferð stóð. Í II. stigs rannsóknnum var þessi aukning skammtaháð. Í rannsókn MDX010-20 (sjá kafla 5.1), jókst ALC á öllu tímabilinu meðan á upphafsmeðferð stóð, en gefin voru 3 mg/kg af ipilimumabi með eða án gp100, en engin mikilvæg breyting varð á ALC í samanburðarhópnum hjá sjúklingum sem fengu gp100 peptíðbóluefni á rannsóknarstigi eitt sér.

Í blóði sjúklinga með sortuæxli varð meðaltalsaukning á hundraðshlutfalli virkjaðra HLA-DR+ CD4+ og CD8+ T frumna eftir meðferð með ipilimumabi, í samræmi við verkunarhátt þess.

Meðaltalsaukning á hundraðshlutfalli miðlægra minnisfrumna CCR7+ CD45RA-) CD4+ og CD8+ T frumna og minni, en marktæk, meðaltalsaukning á hundraðshlutfalli verkminnisfrumna (effector memory cells) (CCR7-CD45RA-) CD8+ T frumna var einnig greinileg eftir meðferð með ipilimumabi.

Verkun og öryggi

Ipilimumab ásamt nivolumabi

Sjá samantekt á eiginleikum nivolumabs fyrir viðbótarupplýsingar um verkun og öryggi sem tengjast leiðbeiningum um skömmtun nivolumabs þegar það er gefið sem einlyfjameðferð í kjölfar samsettrar meðferðar með ipilimumabi.

Samkvæmt líkani fyrir samband á milli skammta/útsetningar og verkunar og öryggis er enginn klínískt marktækur munur á verkun og öryggi nivolumab 240 mg á 2 vikna fresti og 3 mg/kg á 2 vikna fresti.

Samkvæmt þessum tengslum var auk þess enginn klínískt marktækur munur á nivolumab 480 mg á 4 vikna fresti og 3 mg/kg á 2 vikna fresti við langt gengnu sortuæxli og nýrnafrumukrabbameini.

Klínískar rannsóknir á ipilimumab einlyfjameðferð

Sortuæxli

Kostir ipilimumabs varðandi heildarlífum þegar það var gefið í ráðlögðum skammti þ.e. 3 mg/kg hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við langt gengnu (ósкурðtæku eða með meinvörpum) sortuæxli komu fram í III. stigs rannsókn (MDX010-20). Sjúklingar með sortuæxli í auga, frumkomið sortuæxli í miðtaugakerfi, virk meinvörp í heila sem hafa ekki fengið geislameðferð, sjúklingum með HIV smit, lifrabólgu B og lifrabólgu C voru útilokaðir frá klínísku MDX010-20 rannsókninni. Sjúklingar flokkaðir samkvæmt ECOG færnimælikvarða >1 og með sortuæxli í slímhúð voru ekki teknir inn í klínísku lykilrannsóknirnar. Sjúklingar sem ekki höfðu meinvörp í lifur en höfðu grunnildi ASAT > 2,5 x eðlileg efri mörk, sjúklingar með meinvörp í lifur sem höfðu grunnildi

ASAT > 5 x eðlileg efri mörk og sjúklingar með grunnveldi heildarbilrúbíns \geq 3 x eðlileg efri mörk voru einnig útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Sjúklingar með sögu um sjálfsmæmissjúkdóm, sjá einnig kafla 4.4

MDX010-20

Sjúklingar með langt gengið (óskurðtækt eða með meinvörpum) sortuæxli sem höfðu fengið meðferð með einu eða fleiri af eftirfarandi lyfjum: IL-2, dacarbazini, temozolomidi, fotemustini, eða carboplatini tóku þátt í tvíblindri III. stigs rannsókn. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 3:1:1 til að fá meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg + gp100 peptíðbóluefni á rannsóknarstigi (gp100), ipilimumab 3 mg/kg eitt sér, eða gp100 eitt sér. Allir sjúklingarnir voru af HLA-A2*0201 gerð; þessi HLA gerð styður ónæmistjáningu gp100. Sjúklingarnir voru skráðir óháð upphafsstöðu BRAF stökkbreytinga. Sjúklingar fengu ipilimumab á 3 vikna fresti alls 4 skammta eins og þeir þoldu (upphafsmeðferð). Sjúklingar með greinilega aukningu á æxlisbyrði áður en upphafsmeðferð var lokið fengu áframhaldandi upphafsmeðferð eins og þeir þoldu ef færimat þeirra var viðunandi. Mat á ælissvörun við ipilimumabi fór fram á u.þ.b. 12 viku, eftir að upphafsmeðferð var lokið.

Viðbótar meðferð með ipilimumabi (endurtekin meðferð) var boðin sjúklingum sem fengu sjúkdómsversnun eftir upphaflega klíniska svörun (PR eða CR) eða eftir SD (samkvæmt aðlöguðum skilyrðum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar) > 3 mánuðum eftir fyrsta mat á æxlisbyrði. Aðalendapunkturinn var heildarlifun hjá hópnum sem fékk ipilimumab + gp100 *samanborið* við hópinn sem fékk gp100. Aðrir lykilendapunktur voru heildarlifun í hópnum sem fékk ipilimumab + gp100 *samanborið* við hópinn sem fékk eingöngu ipilimumab og í hópnum sem fékk eingöngu ipilimumab *samanborið* við hópinn sem fékk eingöngu gp100.

Alls var 676 sjúklingum slembiraðað: 137 í hópinn sem fékk eingöngu ipilimumab, 403 í hópinn sem fékk ipilimumab + gp100 og 136 í hópinn sem fékk eingöngu gp100. Flestir höfðu fengið alla 4 skammta upphafsmeðferðarinnar. Þrjátíu og tveir sjúklingar fengu endurtekna meðferð: 8 sjúklingar í hópnum sem fékk ipilimumab eitt sér, 23 sjúklingar í hópnum sem fékk ipilimumab + gp100, og 1 í hópnum sem fékk gp100. Tímalengd eftirfylgni var allt að 55 mánuðum. Sérkenni sjúklinga voru sambærileg í öllum hópnum. Miðgildi aldurs var 57 ár. Meirihluti sjúklinga (71-73%) var með sjúkdóm á M1c stigi og 37-40% sjúklinga höfðu hækkuð laktat dehydrogenasa (LDH) upphafsgildi. Alls höfðu 77 sjúklingar sögu um fyrri meðferð við meinvörpum í heila.

Meðferð sem innihélt ipilimumab sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði yfir gp100 samanburðarhópin hvað varðar heildarlifun. Áhættuhlutfall (hazard ratio (HR)) fyrir samanburð á heildarlifun af meðferð með ipilimumabi einu sér og gp100 var 0,66 (95% CI: 0,51; 0,87; $p = 0,0026$).

Í greiningu á undirhópum er samræmi varðandi ávinning heildarlifunar hjá flestum undirhópum sjúklinga (M [meinvörp]-stigun, fyrri meðferð með interleukin-2, upphafsgildi LDH, aldur, kyn og tegund og fjöldi undangenginna meðferða). Engu að síður voru niðurstöður sem studdu kosti ipilimumabs varðandi heildarlifun hjá konum eldri en 50 ára takmarkaðar. Þar sem fáir sjúklingar eru í undirhópum greiningarinnar er ekki hægt að draga endanlega ályktun út frá þessum niðurstöðum.

Miðgildi og áætlað hlutfall heildarlifunar eftir 1 ár og 2 ár er sett fram í töflu 8.

Tafla 8: Heildarlifun með MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Miðgildi Mánuðir (95% CI)	10 mán. (8,0; 13,8)	6 mán. (5,5; 8,7)
Heildarlifun eftir 1 ár (95% CI) %	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
Heildarlifun eftir 2 ár (95% CI) %	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a gp100 peptíðbóluefni er tilraunasamanburður

Í hópnum sem fékk meðferð með 3 mg/kg af ipilimumabi einu sér var miðgildi heildarlifunar 22 mánuðir hjá sjúklingum með SD og 8 mánuðir hjá sjúklingum með PD. Þegar þessi greining var gerð voru ekki komi miðgildi fyrir sjúklinga með CR eða PR.

Hjá sjúklingum sem þurftu endurtekna meðferð var hæsta tíðni heildarsvörunar (BORR) 38% (3/8 sjúklingum) í hópnum sem fékk meðferð með ipilimumabi einu sér og 0% í hópnum sem fékk gp100. Tíðni sjúkdómsstjórnunar (DCR) (skilgreind sem CR+PR+SD) var 75% (6/8 sjúklingum) og 0%, talið í sömu röð. Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga í greiningunum var ekki hægt að draga endanlega ályktun varðandi verkun ipilimumabs við endurtekna meðferð.

Klínísk virkni eftir meðferð með ipilimumabi var svipuð hvort sem var með eða án barkstera til altækrar notkunar.

CA184-169

Sjúklingar sem höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður og voru með óskurðtækt 3. eða 4. stigs sortuæxli tóku þátt í III. stigs tvíblindri rannsókn. Alls var 727 sjúklingum slembiræðið, 362 fengu ipilimumab 3 mg/kg og 365 fengu ipilimumab 10 mg/kg á 3 vikna fresti, 4 skammta. Í hópnum sem fékk ipilimumab 10 mg/kg var miðgildi heildarlifunar (95% CI) 16 mánuðir (11,63; 17,84) og í hópnum sem fékk ipilimumab 3 mg/kg var miðgildi heildarlifunar (95% CI) 12 mánuðir (9,86; 13,27). Við samanburð á heildarlifun hjá ipilimumab 10 mg/kg og 3 mg/kg hópnum var áhættuhlutfall (HR) = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; p-gildi = 0,04). Enginn tölfræðilega marktækur munur var m.t.t. lifunar án versunar sjúkdóms á 10 mg/kg og 3 mg/kg hópnum. (HR 0,89 með 95% CI: 0,76; 1,04 og log-rank próf p-gildi= 0,1548). Hæsta tíðni heildarsvörunar var svipuð í 10 mg/kg og 3 mg/kg hópnum. Hæsta tíðni heildarsvörunar í 10 mg/kg hópnum var 15,3% (95% CI: 11,8; 19,5) og í 3 mg/kg hópnum 12,2% (95% CI: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg tengdist hærri tíðni aukaverkana miðað við 3 mg/kg skammt. Tíðni alvarlegra aukaverkana var 37% í 10 mg/kg hópnum og 18% í 3 mg/kg hópnum þar sem 3 algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru niðurgangur (10,7% á móti 5,5%), ristilbólga (8,0% á móti 3,0%) og heiladingulsbólga (4,4% á móti 1,9%). Aukaverkanir sem urðu til þess að hætta þurfti meðferðinni í 10 mg/kg hópnum komu fram hjá 31% sjúklinga og hjá 19% sjúklinga í 3 mg/kg hópnum, þar af voru 4 og 2 dauðsföll af völdum aukaverkana hjá hvorum hóp fyrir sig.

Við ráðlagðan 3 mg/kg skammt var miðgildi heildarlifunar svipað hjá undirhóp kvenna ≥ 50 ára og hjá heildarþýði: (11,40 á móti 11,53 mánuðum). Miðgildi heildarlifunar hjá undirhóp með meinvörp í heila við upphaf var 5,67 mánuðir við ráðlagðan 3 mg/kg skammt.

Aðrar rannsóknir á ipilimumab einlyfjameðferð

Sortuæxli

CA184332 og CA184338

Heildarlifun eftir ipilimumab 3 mg/kg í einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður var metin út frá sameinuðum niðurstöðum úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum (N= 78, slembival) og tveimur afturvirkum áhorfsrannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (N= 273 og N= 157) og reyndist yfirleitt sambærileg. Í áhorfsrannsóknunum tveimur hafði 12,1% og 33,1% sjúklinga meinvörp í heila við greiningu á langt gengnu sortuæxli,

Miðgildi heildarlifunar og áætlað hlutfall lifunar eftir 1 ár, 2 ár, 3 ár og 4 ár kemur fram í töflu 9. Tíðni eins, tveggja og þriggja ára lifunar sem var metin hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður (N= 78) út frá sameinuðum niðurstöðum úr II. og III. stigs klínískum rannsóknum var 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% CI: 20,7 – 42,9) og 23,7% (95% CI: 14,3 – 34,4) talið í sömu röð.

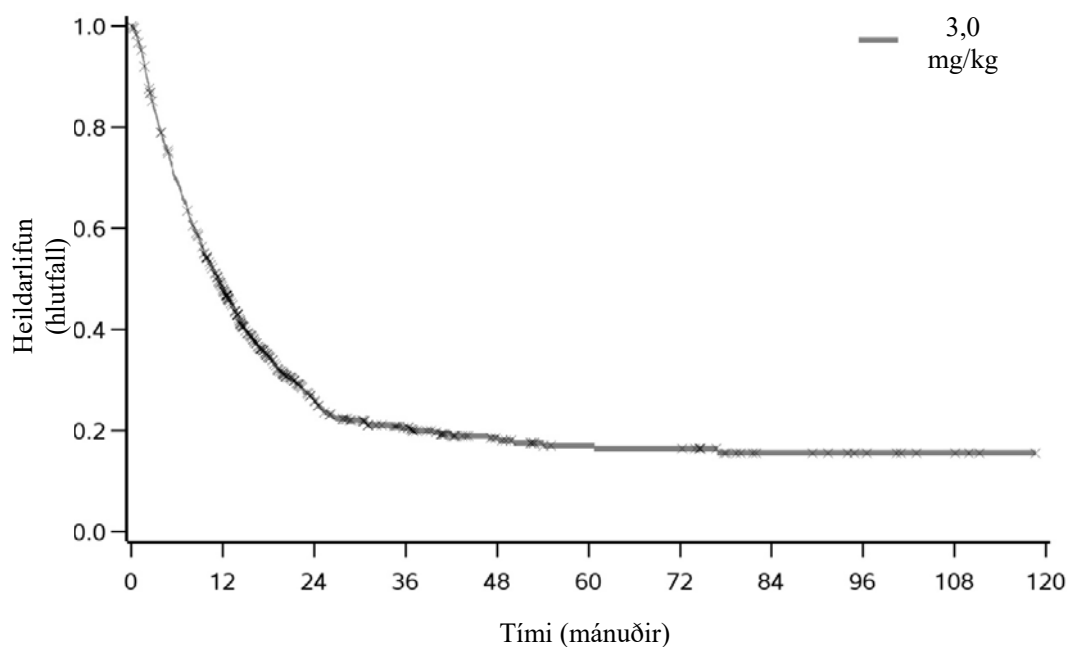
Tafla 9: Heildarlifun í áhorfsrannsóknum		
	CA184338 n= 273	CA184332 a n= 157
Miðgildi OS (95% CI)	14 mánuðir (12,8-18,7)	10 mánuðir (7,0-12,8)
Heildarlifun eftir 1 ár % (95% CI)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5; 51,4)
Heildarlifun eftir 2 ár % (95% CI)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
Heildarlifun eftir 3 ár % (95% CI)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
Heildarlifun eftir 4 ár % (95% CI)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

Hjá sjúklingum með meinvörp í heila í rannsókn CA184332 var miðgildi heildarlifunar 7 mánuðir (95% CI: 5,06 - 12,81) og hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var miðgildi heildarlifunar 14,1 mánuður (95% CI: 9,96-ekki metið).

Hjá sjúklingum með meinvörp í heila í rannsókn CA184338 var miðgildi heildarlifunar 6,3 mánuðir (95% CI: 3,2 - 12,0) og hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var miðgildi heildarlifunar 17,7 mánuðir (95% CI: 13,6 – 12,1).

Ávinningur meðferðar með ipilimumabi (3 mg/kg) á langtímaheildarlifun er sýndur í samantektargreiningu (pooled analysis) á gögnum um heildarlifun úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð við langt gengnu sortuæxli (N=965) áður. Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun sýnir jafnvægi í kringum þriðja árið (tíðni heildarlifunar = 21% [95% CI: 17-24]) sem hélst í allt að 10 ár hjá nokkrum sjúklingum (sjá mynd 1).

Mynd 1: Heildarlifun með ipilimumabi 3 mg/kg í samantektargreiningu



Fjöldi í áhættu											
3,0 mg/ml	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Klínískar rannsóknir með ipilimumab ásamt nivolumabi

Sortuæxli

Slembuð 3. stigs rannsókn með ipilimumabi ásamt nivolumabi eða nivolumabi sem einlyfjameðferð miðað við ipilimumab sem einlyfjameðferð (CA209067)

Öryggi og verkun ipilimumabs 3 mg/kg ásamt nivolumabi 1 mg/kg eða nivolumab 3 mg/kg einlyfjameðferð á móti ipilimumabi 3 mg/kg einlyfjameðferð sem meðferð á langt gengnu sortuæxli (óskurðtæku eða með meinvörpum) var metið í 3. stigs, slembaðri, tvíblindri rannsókn (CA209067). Munurinn á milli beggja hópanna sem innihéldu nivolumab var metinn með lýsandi tölfræði. Rannsóknin náði til fullorðinna sjúklinga með staðfest óskurðtækt III. eða IV. stigs sortuæxli. Sjúklingar urðu að vera með ECOG færnis skor 0 eða 1. Sjúklingar sem höfðu ekki fengið altæka krabbameinsmeðferð áður vegna sortuæxlis, óskurðtæks eða með meinvörpum, tóku þátt. Fyrri viðbótar - eða undirbúningsmeðferð var leyfð ef henni var lokið a.m.k. 6 vikum fyrir slembival. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, sortuæxli í auga eða virk meinvörp í heila eða í innri heilahimnum (leptomeningeal) voru útilokaðir frá rannsókninni.

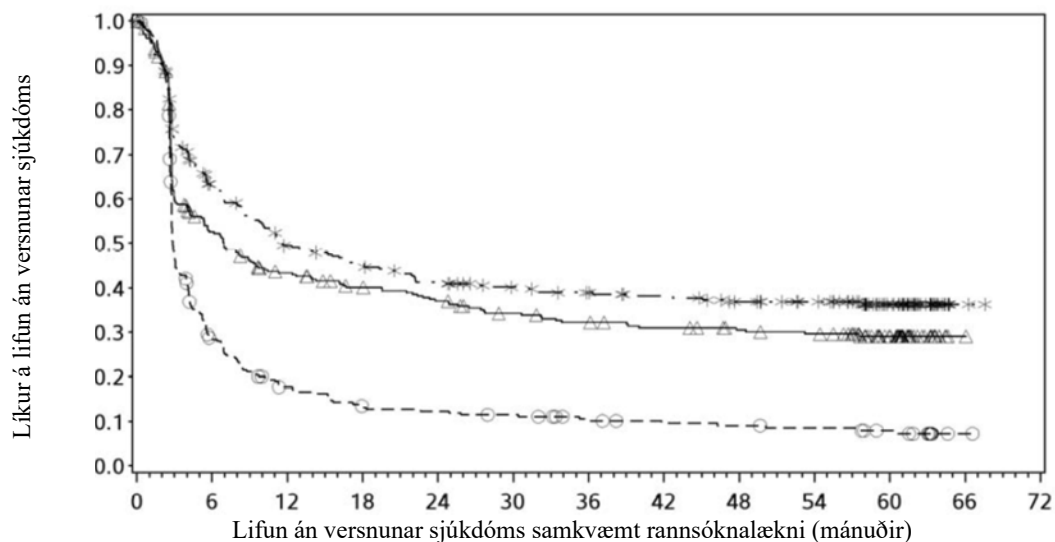
Alls var 945 sjúklingum slembiraðað og fengu ipilimumab ásamt nivolumabi (n = 314), nivolumab einlyfjameðferð (n = 316), eða ipilimumab einlyfjameðferð (n = 315). Sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð fengu nivolumab 1 mg/kg á 60 mínútum og ipilimumab 3 mg/kg á 90 mínútum í bláæð á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana, fylgt eftir með nivolumabi 3 mg/kg sem einlyfjameðferð á 2 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu nivolumab einlyfjameðferð fengu nivolumab 3 mg/kg á 2 vikna fresti. Sjúklingar í viðmiðunarhópnum fengu ipilimumab 3 mg/kg og nivolumab-samsvarandi lyfleysu í bláæð á 3 vikna fresti, 4 skammta fylgt eftir með lyfleysu á 2 vikna fresti. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt PD-L1 tjáningu ($\geq 5\%$ miðað við $< 5\%$ tjáningu æxlisfrumuhimnu), BRAF stöðu og M stöðu samkvæmt stígun AJCC (American Joint Committee on Cancer). Meðferð var haldið áfram eins lengi og klínískur ávinningur kom fram eða þar til meðferðin þoldist ekki lengur. Æxli var metið 12 vikum eftir slembival, síðan á 6 vikna fresti fyrsta árið og síðan á 12 vikna fresti. Aðalútkomumælingar voru lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun. Svörunartíðni og lengd svörunar var einnig metið.

Jafnvægi var á upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum þremur. Miðgildisaldur var 61 ár (á bilinu: 18 til 90 ár), 65% sjúklinganna voru karlar og 97% hvítir. ECOG færnis skor var 0 (73%) eða 1 (27%). Flestir sjúklinganna voru með IV. stigs sjúkdóm samkvæmt AJCC (93%), 58% voru með M1c sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar. Tuttugu og tvö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið viðbótarmeðferð. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinganna voru með sortuæxli með BRAF stökkbreytingu; 26,5% sjúklinganna voru með tjáningu PD-L1 $\geq 5\%$ í æxlisfrumuhimnu. Fjögur prósent sjúklinganna voru með sögu um meinvörp í heila og 36% sjúklinganna voru með upphafsgildi LDH yfir efri eðlilegum mörkum við upphaf rannsóknarinnar. Hjá sjúklingum með mælanlega PD-L1 tjáningu í æxli var dreifing sjúklinga jöfn í þremur meðferðarhópum. PD-L1 tjáning æxlis var ákvörðuð með PD-L1 IHC 28-8 pharmDx greiningu.

Við frumgreiningu (lágmarkseftirfylgni 9 mánuðir) var miðgildi lifunar án versunar 6,9 mánuðir í nivolumab hópnum samanborið við 2,9 mánuði ipilimumab hópnum (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; p < 0,0001). Miðgildi lifunar án versunar var 11,5 mánuðir í hópnum sem fékk nivolumab ásamt ipilimumabi samanborið við 2,9 mánuði í ipilimumab hópnum (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Niðurstöður lifunar án versunar sjúkdóms úr lýsandi greiningu (lágmarkseftirfylgni var 60 mánuðir) eru sýndar á mynd 2 (allir slembaðir hópar), mynd 3 (við 5% markgildi fyrir PD-L1 æxlis) og mynd 4 (við 1% markgildi fyrir PD-L1 æxlis).

Mynd 2: Lifun án versunar sjúkdóms (CA209067)

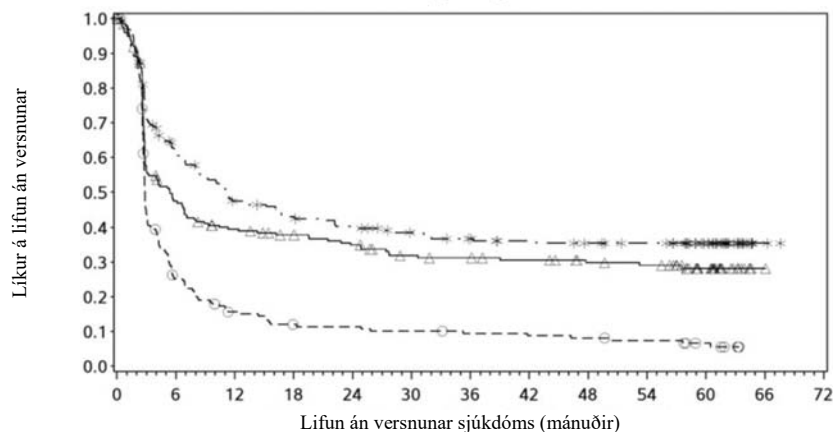


Fjöldi sjúklinga í áhættu												
Nivolumab + ipilimumab												
314	174	136	124	110	101	95	90	82	76	45	2	0
Nivolumab												
316	151	120	106	97	84	78	73	68	65	40	1	0
Ipilimumab												
315	78	46	34	31	28	21	18	17	15	11	1	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 182/314), miðgildi 95% CI: 11,50 (8,74; 19,32).
Lifun án versunar sjúkdóms eftir 12 mánuði og 95% CI: 49% (44, 55), Lifun án versunar sjúkdóms eftir 60 mánuði og 95% CI: 36% (32, 42)
- △— Nivolumab (tilvik: 203/316), miðgildi og 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Lifun án versunar sjúkdóms eftir 12 mánuði og 95% CI: 42% (36, 47), Lifun án versunar sjúkdóms eftir 60 mánuði og 95% CI: 29% (24, 35)
- Ipilimumab (tilvik: 261/315), miðgildi og 95% CI: 2,86 (2,79; 3,15).
Lifun án versunar sjúkdóms eftir 12 mánuði og 95% CI: 18% (14, 23), Lifun án versunar sjúkdóms eftir 60 mánuði og 95% CI: 8% (5, 12)

Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab – áhættuhlutfall og 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)
 Nivolumab á móti ipilimumab – áhættuhlutfall og 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
 Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab – áhættuhlutfall og 95% CI: 0,79 (0,64; 0,96)

**Mynd 3: Lífun án versunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1: 5% markgildi (CA209067)
PD-L1 tjáning < 5%**



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab + ipilimumab

210 113 87 78 71 64 59 55 52 49 33 2 0

Nivolumab

208 91 73 66 60 50 48 45 40 38 23 1 0

Ipilimumab

202 45 26 19 18 16 14 13 12 10 6 0 0

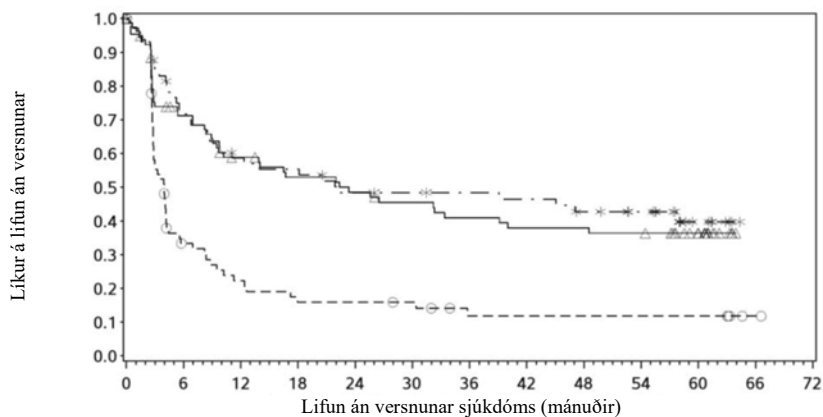
- *--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 123/210), miðgildi og 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
- Δ— Nivolumab (tilvik: 136/208), miðgildi og 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (tilvik: 171/202), miðgildi og 95% CI: 2,83 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,77 (0,60; 0,98)

PD-L1 tjáning ≥ 5%



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab + ipilimumab

68 44 35 33 28 27 26 25 22 19 7 0 0

Nivolumab

80 52 41 36 33 30 27 25 25 24 15 0 0

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 1 0

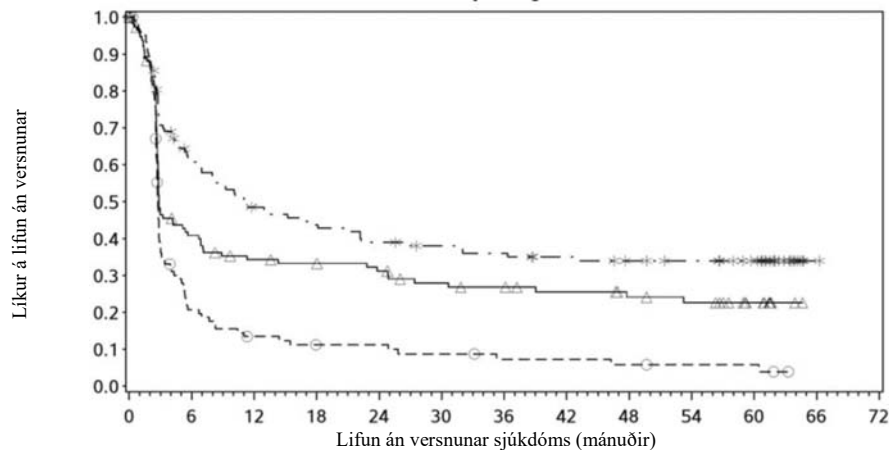
- *--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 36/68), miðgildi og 95% CI: 22,11 (9,72; n.a.)
- Δ— Nivolumab (tilvik: 46/80), miðgildi og 95% CI: 22,34 (9,46; 40,02)
- Ipilimumab (tilvik: 60/75), miðgildi og 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,37 (0,24; 0,56)

Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,42 (0,28; 0,62)

Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,89 (0,57; 1,37)

**Mynd 4: Lífur án versunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1: 1% markgildi (CA209067)
PD-L1 tjáning < 1%**



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 30 28 21 1 0

Nivolumab

117 44 35 33 30 25 23 20 17 15 8 0 0

Ipilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 4 3 3 0 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 73/123), miðgildi og 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (tilvik: 82/117), miðgildi og 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

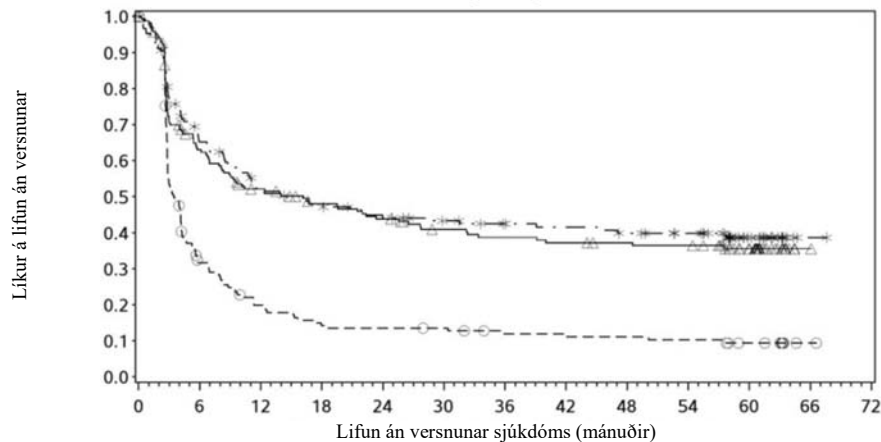
---○--- Ipilimumab (tilvik: 94/113), miðgildi og 95% CI: 2,76 (2,66; 2,86)

Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,39 (0,29; 0,54)

Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,59 (0,44; 0,80)

Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,66 (0,48; 0,91)

PD-L1 tjáning ≥ 1%



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab + ipilimumab

155 92 71 65 58 53 49 47 44 40 19 1 0

Nivolumab

171 99 79 69 63 55 52 50 48 47 30 1 0

Ipilimumab

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 8 1 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 86/155), miðgildi og 95% CI: 16,13 (8,90; 39,06)

—△— Nivolumab (tilvik: 100/171), miðgildi og 95% CI: 16,20 (8,11; 27,66)

---○--- Ipilimumab (tilvik: 137/164), miðgildi og 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,41 (0,31; 0,54)

Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,45 (0,35; 0,58)

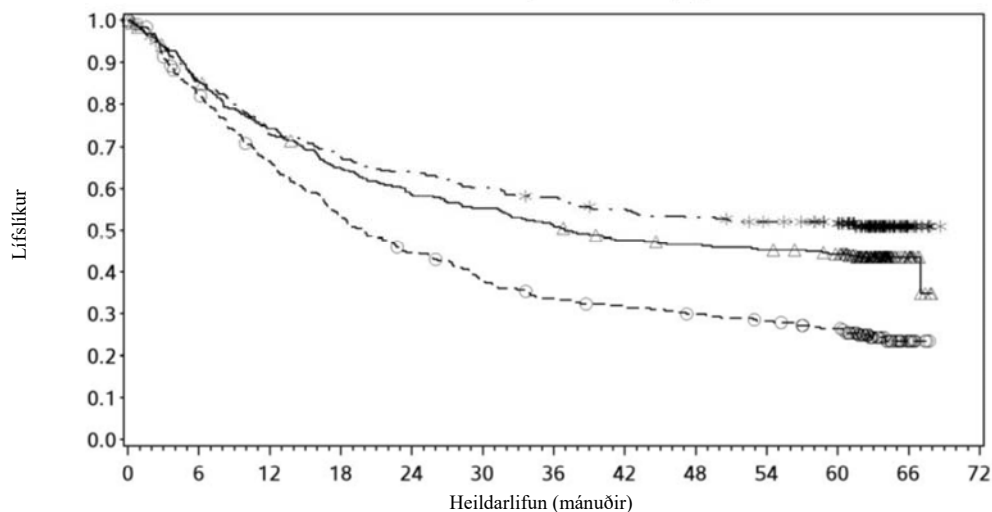
Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,91 (0,68; 1,22)

Endanleg (frum) greining á (aðalrannsókn) heildarlifun var gerð þegar allir sjúklingar höfðu fengið minnst 28 mánaða eftirfylgni. Eftir 28 mánuði var miðgildi heildarlifunar ekki náð hvorki í nivolumab hópnum en var 19,98 mánuðir í ipilimumab hópnum (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-gildi: < 0,0001). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð í hópnum sem fékk ipilimumab ásamt nivolumabi samanborið við ipilimumab hópinn (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-gildi: < 0,0001).

Niðurstöður fyrir heildarlifun eftir lýsandi viðbótargreiningu sem var gerð eftir minnst 60 mánaða eftirfylgni eru í samræmi við upphaflegu frumgreininguna. Niðurstöður fyrir heildarlifun eftir þessa eftirfylgnigreiningu eru sýndar í mynd 5 (allir slembaðir hópar), mynd 6 og 7 (við 5% og 1% markgildi PD-L1 í æxli).

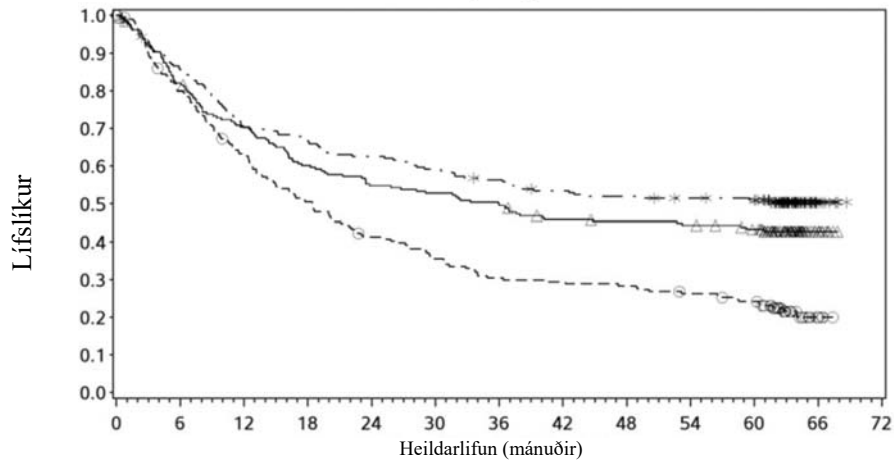
Greiningin á heildarlifun var ekki aðlöguð þannig að síðari meðferðir væru teknar með í reikninginn. 34,7% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð, 48,1% sjúklinga sem fengu nivolumab einlyfjameðferð og 65,7% sjúklinga í ipilimumab hópnum fengu síðar altæka meðferð. 17,5% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð, 33,2% sjúklinga sem fengu nivolumab einlyfjameðferð og 47,3% sjúklinga í ipilimumab hópnum fengu ónæmismeðferð síðar (þ. á m. and-PD1 meðferð, CTLA-4 mótEfni eða önnur ónæmismeðferð).

Mynd 5 Heildarlifun (OS) (CA209067) - Lágmarkseftirfylgni 60 mánuðir



Fjöldi sjúklinga í áhættu												
Nivolumab+ipilimumab												
314	265	227	210	199	187	179	169	163	157	150	14	0
Nivolumab												
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	130	14	0
Ipilimumab												
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	73	12	0
---*---	Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 152/314), miðgildi og 95% CI: n.a. (38,18; n.a.) OS hlutfall og 95% CI eftir 12 mánuði: 73% (68, 78), 24 mánuði: 64% (59, 69), 36 mánuði: 58% (52, 63) og 60 mánuði: 52% (46, 57)											
—△—	Nivolumab (tilvik: 176/316), miðgildi og 95% CI: 36,93 mánuðir (28,25; 58,71) OS hlutfall og 95% CI eftir 12 mánuði: 74% (69, 79), 24 mánuði: 59% (53, 64), 36 mánuði: 52% (46, 57) og 60 mánuði: 44% (39, 50)											
---○---	Ipilimumab (tilvik: 230/315), miðgildi og 95% CI: 19,94 mánuðir (16,85; 24,61) OS hlutfall og 95% CI eftir 12 mánuði: 67% (61, 72), 24 mánuði: 45% (39, 50), 36 mánuði: 34% (29, 39) og 60 mánuði: 26% (22, 31)											
Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,63 (0,52; 0,76);												
Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,52 (0,42; 0,64);												
Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,83 (0,67; 1,03)												

Mynd 6: Heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu: 5% markgildi (CA209067) - Lágmarkseftirfylgni 60 mánuðir
PD-L1 tjáning < 5%

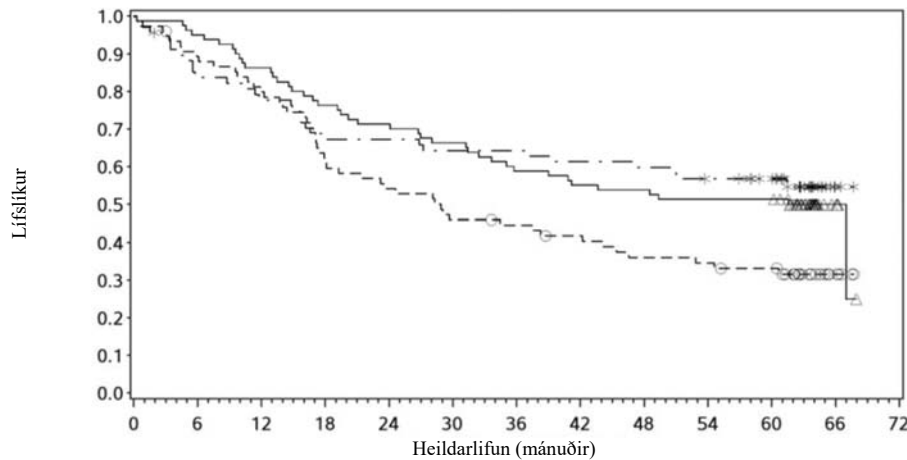


Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab								
210	178	146	139	130	123	116	109	106	103	101	9	0
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	82	9	0
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	45	5	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 103/210), miðgildi og 95% CI: n.a. (32,72; n.a.)
- △— Nivolumab (tilvik: 117/208), miðgildi og 95% CI: 35,94 mánuðir (23,06; 59,24)
- Ipilimumab (tilvik: 154/202), miðgildi og 95% CI: 18,40 mánuðir (13,70; 22,51)
- Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,50 (0,39; 0,65)
- Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)
- Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,81 (0,62; 1,06)

PD-L1 tjáning ≥ 5%

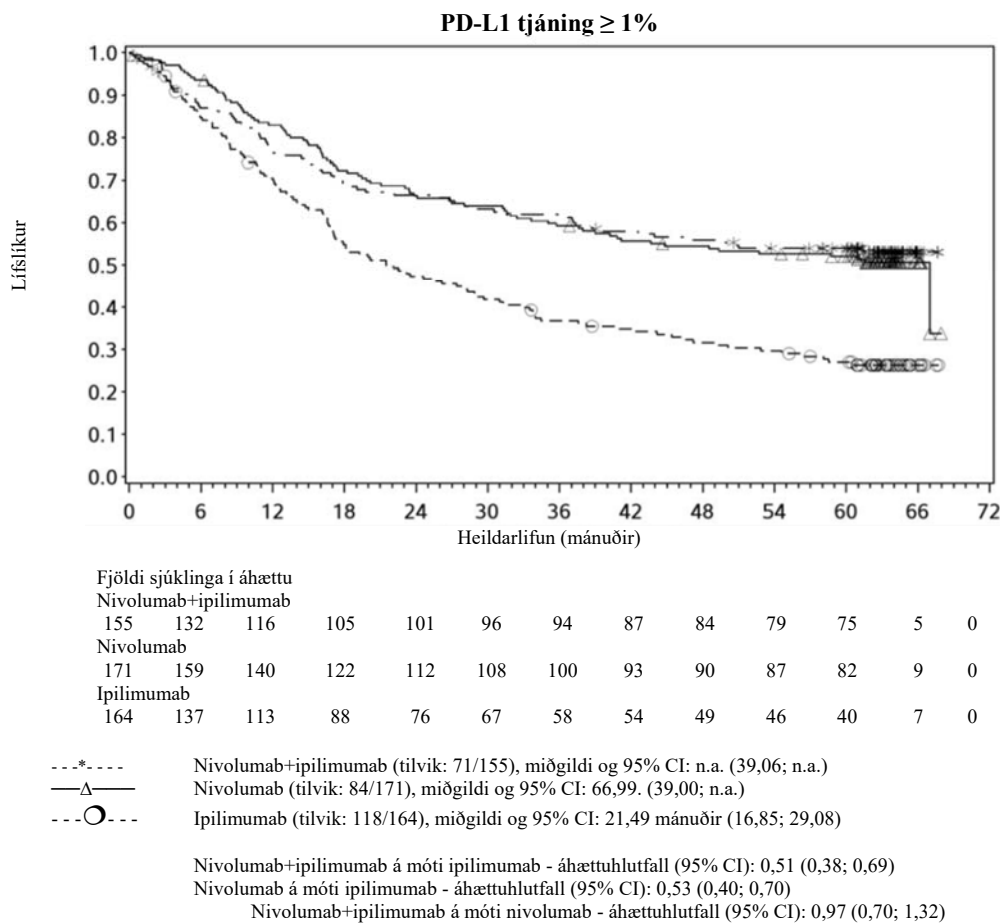
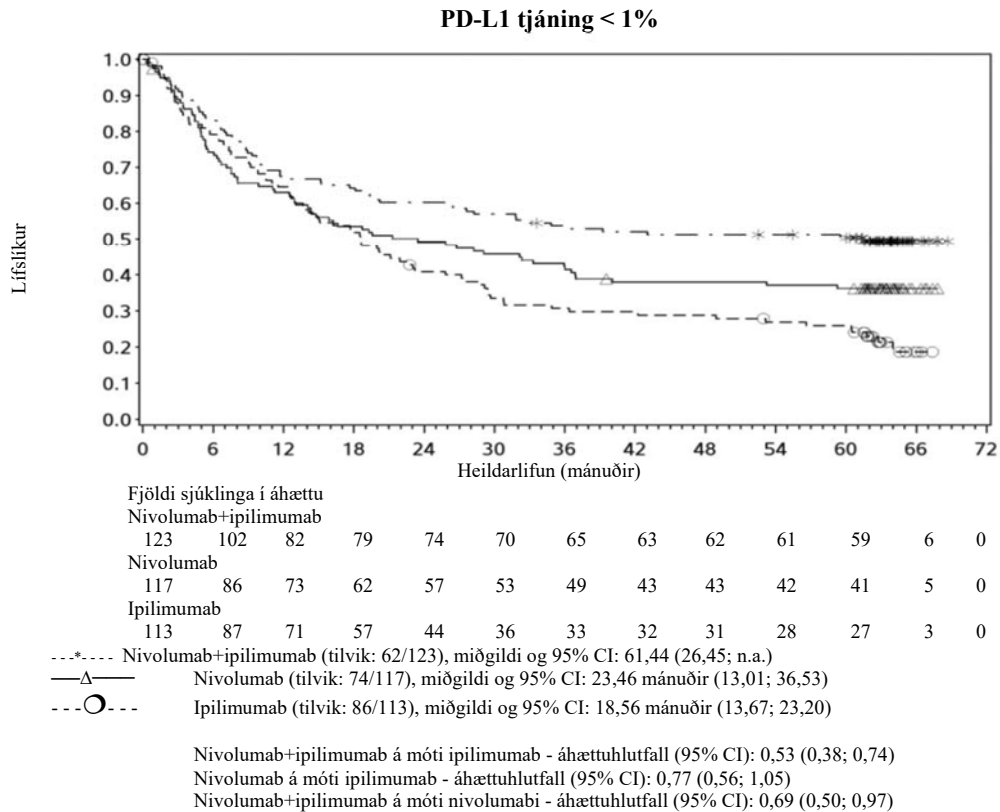


Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab								
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	33	2	0
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	5	0
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	5	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (tilvik: 30/68), miðgildi og 95% CI: n.a. (39,06; n.a.)
- △— Nivolumab (tilvik: 41/80), miðgildi og 95% CI: 61,57 mánuðir (33,64; n.a.)
- Ipilimumab (tilvik: 50/75), miðgildi og 95% CI: 28,88 mánuðir (18,10; 44,16)
- Nivolumab+ipilimumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,58 (0,37; 0,91)
- Nivolumab á móti ipilimumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,63 (0,42; 0,96)
- Nivolumab+ipilimumab á móti nivolumab - áhættuhlutfall (95% CI): 0,91 (0,657; 1,46)

Mynd 7: Heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu: 1% markgildi (CA209067) - Lágmarkseftirfylgni 60 mánuðir



Lágmarkseftirfylgni fyrir greiningu á heildarsvörun var 60 mánuðir. Yfirlit yfir svörun er í töflu 10.

Tafla 10: Hlutlæg svörun (CA2909067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Hlutlæg svörun	183 (58%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6, 63,8)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Hlutfallslíkindi (miðað við ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38, 9,22)	(2,46, 5,10)	
Alger svörun (CR)	69 (22%)	60 (19%)	18 (6%)
Hlutasvörun (PR)	114 (36%)	81 (26%)	42 (13%)
Stöðugur sjúkdómur (SD)	38 (12%)	30 (10%)	69 (22%)
Lengd svörunar			
Miðgildi (á bilinu), mánuðir	n.a. (0-65,2)	n.a. (0-63,3)	14,39 (0-61,9)
Hlutfall ≥12 mánaða svörun	67%	71%	47%
Hlutfall ≥24 mánaða svörun	57%	55%	36%
Svörunartíðni (95% CI) eftir PD-L1 tjáningargildum æxlis			
<5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	58% (45,9; 68,5) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
<1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥1%	65% (56,4; 72) n = 155	54% (46,6; 62) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Báðir nivolumab hóparnir sýndu fram á umtalsverðan ávinning á lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun og hærri svörunartíðni borið saman við ipilimumab eitt og sér. Samræmi var á niðurstöðum varðandi lifun án versunar sjúkdóms eftir 18 mánaða eftirfylgni og niðurstöðum svörunartíðni og heildarlifunar eftir 28 mánaða eftirfylgni hjá undirhópum sjúklinga þ.m.t. ECOG færniastaða við upphaf, BRAF staða, M staða, aldur, saga um meinvörp í heila og upphafsgildi LDH. Þessar niðurstöður fyrir heildarlifun héldust við 60 mánaða lágmarkseftirfylgni.

Hjá 131 sjúklingi sem hættu notkun samsetningarinnar vegna aukaverkana eftir 28 mánaða eftirfylgni var svörunartíðni 71% (93/131) þar sem 20% (26/131) náðu algerri svörun og miðgildi heildarlifunar var ekki náð.

Hærri svörunartíðni var hjá báðum hópnum sem fengu nivolumab miðað við hjá þeim sem fengu ipilimumab án tillits til umfangs PD-L1 tjáningar. Svörunartíðni var hærri við samsetta meðferð með nivolumabi og ipilimumabi miðað við nivolumab einlyfjameðferð á hvaða stigi PD-L1 tjáningar sem er (tafla 10) eftir 60 mánaða eftirfylgni, með bestu heildarsvörun með tilliti til algjörar svörunar sem tengist bættri tíðni lifunar.

Eftir 60 mánaða eftirfylgni var miðgildi lengdar svörunar hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningargildi ≥5% ekki náð (á bilinu: 18,07-n.a.) í hópnum sem var á samsettri meðferð, ekki náð (á bilinu: 26,71-n.a.) við nivolumab einlyfjameðferð og 31,28 mánuðir (á bilinu: 6,08-n.a.) í ipilimumab hópnum. Við PD-L1 tjáningu æxli <5%, náðist miðgildi lengdar svörunar ekki (á bilinu: 40,08-n.a.) í hópnum sem var á samsettri meðferð, ekki náð (á bilinu: 50,43-n.a.) í hópnum sem var á nivolumab

einlyfjameðferð og var 12,75 mánuðir (á bilinu: 5,32-53,65) hjá hópnum sem var á ipilimumab einlyfjameðferð.

Ekki er hægt að staðfesta greinilegt markgildi fyrir PD-L1 tjáningu á áreiðanlegan hátt þegar viðkomandi endapunktur æxlissvörunar og lifunar án versunar sjúkdóms og heilarlifunar er haft í huga. Niðurstöður úr tilraunagreiningum með mörgum breytum greindu einkenni sjúklings og æxlis (ECOG færniastaða, M staða, upphafsgildi LDH, og staða BRAF stökkbreytinga, PD-L1 staða og kyn) sem gætu haft áhrif á niðurstöðu í sambandi við lifun.

Verkun eftir BRAF stöðu::

Eftir 60 mánaða eftirfylgni hjá sjúklingum með BRAF[V600] stökkbreytingu og villigerðar BRAF sem hafði verið slembiraðað og fengu ipilimumab ásamt nivolumabi var miðgildistími lifunar án versunar sjúkdóms 16,76 mánuðir (95% CI: 8,28; 32,0) og 11,17 mánuðir (95% CI: 7,0; 18,14), en miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá þeim sem fengu nivolumab einlyfjameðferð var 5,6 mánuðir (95% CI: 2,79; 9,46) og 8,18 mánuðir (95% CI: 5,13; 19,55), í sömu röð. Hjá sjúklingum með BRAF[V600] stökkbreytingu og villigerðar BRAF sem hafði verið slembiraðað og fengu ipilimumab einlyfjameðferð var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 3,38 mánuðir (95% CI: 2,79; 5,19) og 2,83 mánuðir (95% CI: 2,76; 3,06).

Eftir 60 mánaða eftirfylgni hjá sjúklingum með BRAF[V600] stökkbreytingu og villigerðar BRAF sem hafði verið slembiraðað og fengu ipilimumab ásamt nivolumabi var svörunartíðni 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) og 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), en svörunartíðni hjá þeim sem fengu nivolumab einlyfjameðferð var 37,87% (95% CI 28,2; 48,1; n = 98) og 47,7% (95% CI: 40,9; 54,6; n = 218), í sömu röð. Hjá sjúklingum með BRAF[V600] stökkbreytingu og villigerðar BRAF sem hafði verið slembiraðað og fengu ipilimumab einlyfjameðferð var svörunartíðni 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) og 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Eftir 60 mánaða eftirfylgni var heildarlifun ekki náð hjá sjúklingum með BRAF [V600] stökkbreytingu í hópnum sem fékk samsetta meðferð og var 45,5 mánuðir í hópnum sem fékk nivolumab einlyfjameðferð. Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með BRAF [V600] stökkbreytingu í hópnum sem fékk ipilimumab einlyfjameðferð var 24,6 mánuðir. Hjá sjúklingum með villigerðar BRAF var miðgildi heildarlifunar 39,06 mánuðir í hópnum sem fékk samsetta meðferð, 34,37 mánuðir í hópnum sem fékk nivolumab einlyfjameðferð og 18,5 mánuðir í hópnum sem fékk ipilimumab einlyfjameðferð. Áhættuhlutfall heildarlifunar fyrir ipilimumab í samsettri meðferð með nivolumabi miðað við nivolumab einlyfjameðferð var 0,70 (95% CI: 0,46; 1,05) hjá sjúklingum með BRAF[V600] stökkbreytingu og 0,89 (95% CI: 0,69; 1,15) hjá sjúklingum með villigerðar BRAF.

Slembuð 2. stigs rannsókn á ipilimumabi ásamt nivolumabi og ipilimumabi (CA209069)

Rannsókn CA209069 var slembuð 2. stigs, tvíblind rannsókn þar sem borin var saman samsetning nivolumabs ásamt ipilimumabi og ipilimumab eingöngu hjá 142 sjúklingum með langt gengið sortuæxli (óskurðtækt eða með meinvörpum) með svipuð inntökuskilyrði og rannsókn CA209067 og aðalrannsóknin hjá sjúklingum með villigerðar BRAF sortuæxli (77% sjúklinga). Svörunartíðni metin af rannsakanda var 61% (95% CI: 48,9, 72,4%) hjá hópnum á samsettri meðferð (n = 72) á móti 11% (95%CI: 3,0, 25,4) hjá hópnum sem fékk ipilimumab (n = 37). Mat á hlutfalli heildarlifunar eftir 2 ár var 68% (95% CI: 56; 8) og eftir 3 ár 61% (95% CI: 49; 71) hjá hópnum á samsettri meðferð (n = 73) og 53% (95% CI: 36; 68) og 44% (95% CI: 28; 60) hjá hópnum sem fékk ipilimumab (n = 37).

Nýrnafrumukrabbamein

Slembuð 3. stigs rannsókn á ipilimumabi ásamt nivolumabi, samanburður við sunitinib (CA209214)

Öryggi og verkun ipilimumabs 1 mg/kg ásamt nivolumab 3 mg/kg við meðferð á nýrnafrumukrabbameini langt gengnu/með meinvörpum var metið í 3. stigs slembaðri opinni rannsókn (CA209214). Þátttakendur voru sjúklingar (18 ára eða eldri) með áður ómeðhöndlað nýrnafrumukrabbamein langt gengið eða með meinvörpum, með tærfrumuþátt (clear cell component). Aðalendapunktur tók til sjúklinga með meðalalvarlegan/alvarlegan sjúkdóm með a.m.k. 1 eða fleiri af 6 áhættuþáttum með forspárgildi samkvæmt skilmerkjum IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (innan við ár frá greiningu nýrnafrumukrabbameins fram að slembiröðun, KPS skor <80%, hemóglóbín undir eðlilegum lægri mörkum, leiðrétt kalsíumgildi hærrí en 10 mg/dl, fjöldi blóðflagna yfir eðlilegum efri mörkum og heildarfjöldi daufkyrninga yfir eðlilegum efri mörkum).

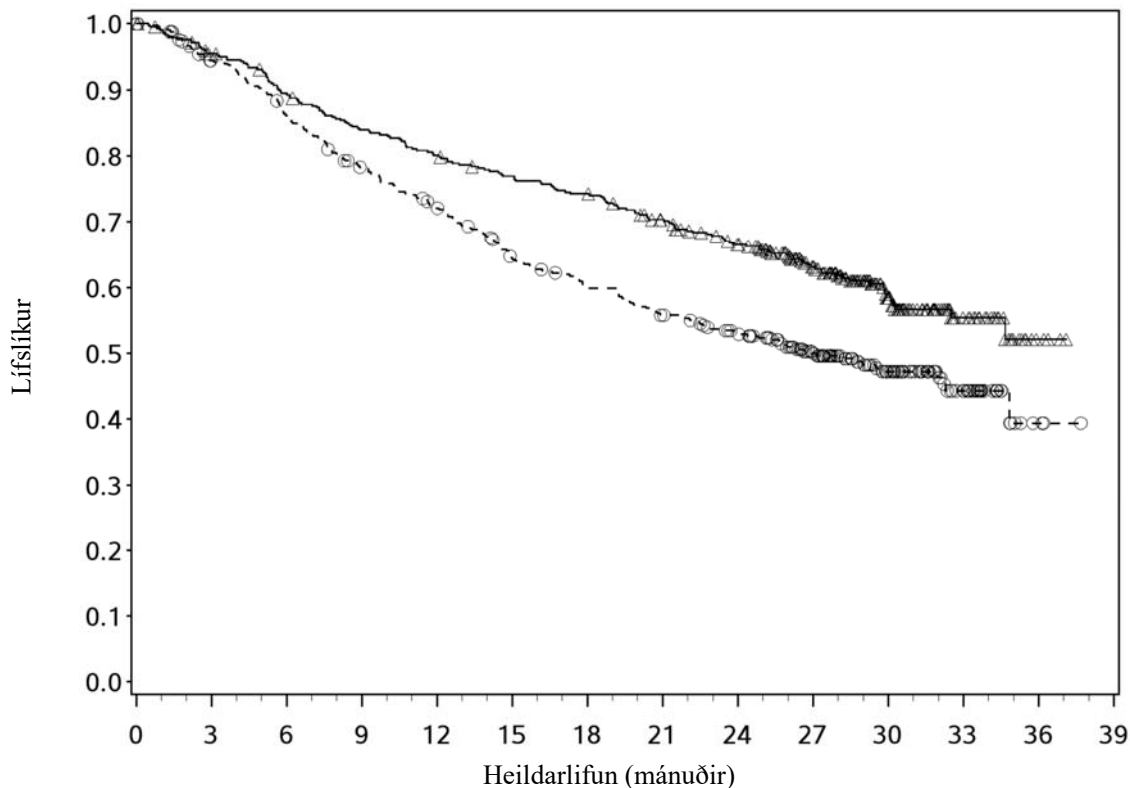
Sjúklingar tóku þátt í rannsókninni án tillits til PD L1 stöðu æxlis. Sjúklingar með KPS skor < 70% og sjúklingar með einhverja sögu um meinvörp í heila samhliða, virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem þarfnast altækrar ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum var lagskipt samkvæmt IMDC skor fyrir forspárþætti og eftir svæðum.

Alls var 1.096 sjúklingum slembiraðað í rannsókninni, þar af voru 847 sjúklingar með meðalalvarlegt/alvarlegt nýrnafrumkrabbamein og fengu annaðhvort ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) í bláæð á 30 mínútum ásamt nivolumab 3 mg/kg í bláæð á 60 mínútum á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana fylgt eftir með nivolumab 3 mg/kg einlyfjameðferð á 2 vikna fresti eða sunitinibi (n = 422) 50 mg á sólarhring til inntöku í 4 vikur fylgt eftir með 2 vikna hléi í hverri meðferðarlotu. Meðferð var haldið áfram eins lengi og klínískur ávinningur kom fram eða þar til meðferðin þoldist ekki lengur. Fyrsta mat á æxli var gert 12 vikum eftir slembiröðun og var haldið áfram á 6 vikna fresti eftir það fyrsta árið og síðan á 12 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms eða að meðferð var hætt, eftir því hvort kom síðar. Samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis var meðferð leyfð umfram upphaflegt mat rannsóknarlæknis á versnun sjúkdóms samkvæmt RECIST, útgáfu 1.1, ef sjúklingur hafði klínískan ávinning af meðferð og þoldi rannsóknarlyfið. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun, svörunartíðni og lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt ákvörðun BICR (Blinded Independent Central Review) hjá sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt nýrnafrumkrabbamein.

Jafnvægi var yfirleitt á grunnþáttum hjá hópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu: 21-85) þar sem 38% voru \geq 65 ára og 8% \geq 75 ára. Meirihluti sjúklinganna voru karlar (73%) og hvítir (87%), 31% voru með upphafs KPS skor 70 til 80% og 69% með 90 til 100%. Miðgildi tíma frá upphaflegri sjúkdómsgreiningu fram að slembiröðun var 0,4 ár bæði í hópnum sem fékk ipilimumab 1 mg/kg ásamt nivolumab 3 mg/kg og sunitinib hópnum. Miðgildi meðferðarlengdar var 7,9 mánuðir (á bilinu: 1 dagur- 21,4+ mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi og 7,8 mánuðir (á bilinu: 1 dagur- 20,2⁺ mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib. Meðferð með ipilimumab ásamt nivolumabi var haldið áfram lengur en fram að versnun hjá 29% sjúklinga.

Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun (með lágmarkseftirfylgni 24 mánuðir) hjá sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt nýrnafrumkrabbamein eru sýnd á mynd 8.

Mynd 8: Kaplan-Meier gróf fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með meðalalvarlegan/alvarlegan sjúkdóm (CA209214)



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Nivolumab + Ipilimumab													
425	399	372	348	332	317	306	282	257	201	102	33	4	0
Sunitinib													
422	387	352	316	288	253	233	216	196	147	87	36	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (tilvik: 166/425), miðgildi og 95,0% CI: NA (32,49, NA)

--○-- Sunitinib (tilvik: 209/422), miðgildi og 95,0% CI: 26,97 (22,08, 34,83)

Hjá sjúklingum með meðalalvarlegan/alvarlegan sjúkdóm kom ávinningur m.t.t. heildarlifunar fram hjá hópnum sem fékk ipilimumab ásamt nivolumabi samanborið við sunitinib án tillits til PD-L1 tjáningar. Miðgildi heildarlifunar við PD-L1 tjáningu í æxli $\geq 1\%$ var ekki náð hjá þeim sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi, en var 19,61 mánuður í sunitinib hópnum (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). Þegar PD-L1 tjáning í æxli var $< 1\%$ var miðgildi heildarlifunar 34,7 mánuðir hjá þeim sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi og 32,2 mánuðir í sunitinib hópnum (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Í CA209214 var 249 sjúklingum með hagstæðar horfur samkvæmt IMDC skilmerkjum einnig slembiraðað og fengu nivolumab ásamt ipilimumabi (n = 125) eða sunitinib (n = 124). Þessir sjúklingar voru ekki metnir m.t.t. aðalendapunkts. Hjá sjúklingum með hagstæðar horfur sem fengu nivolumab ásamt ipilimumabi samanborið við sunitinib var áhættuhlutall heildarlifunar 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ipilimumab ásamt nivolumabi sem fyrstavalmsmeðferð hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem ekki er af tærfrumugerð.

Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt nýrnafrumukrabbamein eru sýndar í töflu 11.

Tafla 11: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt nýrnafrumukrabbamein (CA209214)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Heildarlifun		
Tilvik	140 (33%)	188 (45%)
Áhættuhlutfall ^a		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-gildi ^{b,c}		< 0,0001
Miðgildi (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Hlutfall (95% CI)		
Eftir 6 mánuði	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Eftir 12 mánuði	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Tilvik	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Áhættuhlutfall ^a		0,82
99,1% CI		(0,64; 1,05)
p-gildi ^{b,h}		0,0331
Miðgildi (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Staðfest hlutlæg svörun (BICR)		
(95% CI)	177 (41,6%) (36,9; 46,5)	112 (26,5%) (22,4; 31,0)
Mismunur á ORR (95% CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-gildi ^{e,f}		< 0,0001
Alger svörun (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Hlutasvörun (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stöðugur sjúkdómur (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Lengd svörunar (miðgildi)^g		
Mánuðir (á bilinu)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Tími fram að svörun (miðgildi)		
Mánuðir (á bilinu)	2,8 (0,9; -11,3)	3,0 (0,6; -15,0)

^a Samkvæmt lagskiptri fjölþáttgreiningu.

^b Samkvæmt lagskiptri raðprófanaskrá (log-rank).

^c p-gildi er borið saman við alfa 0,002 til þess að gildið verði tölfræðilega marktækt.

^d Mismunur aðlagður að lagskiptingu.

^e Samkvæmt DerSimonian-Laird greiningu (lagskipt).

^f p-gildi er borið saman við alfa 0,001 til þess að gildið verði tölfræðilega marktækt.

^g Útreikningar samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.

^h p-gildi er borið saman við alfa 0,009 til þess að gildið verði tölfræðilega marktækt.

“+” táknar að mæling er takmörkuð (censored observation).

NE = ekki hægt að meta

Uppfærð greining á heildarlifun var gerð þegar lágmarkseftirfylgni hjá öllum sjúklingum var 24 mánuðir (sjá mynd 8). Þegar greiningin var gerð var áhættuhlutfall 0,66; (99,8% CI 0,48-0,91) með 166/425 tilvik í hópnum sem fékk samsetta meðferð og 209/422 tilvik í sunitinib hópnum. Eftir 18 mánuði var hlutfall heildarlifunar 74,3 (95% CI 69,8-78,2) hjá þeim sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi og 59,9 (95% CI 54,9-64,5) hjá þeim sem fengu sunitinib. Eftir 24 mánuði var hlutfall heildarlifunar 66,5 (95% CI 61,8-70,9) hjá þeim sem fengu ipilimumab ásamt nivolumabi og 52,9 (95% CI 47,9-57,7) hjá þeim sem fengu sunitinib.

Sjúklingar ≥ 75 ára voru 8% allra sjúklinga með meðalalvarlegan/alvarlegan sjúkdóm í CA209214, og samsetningin ipilimumab ásamt nivolumabi sýndi fram á tölulega minni áhrif á heildarlifun (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) hjá þessum undirhópi samanborið við allan hópinn. Vegna smæðar þessa undirhóps er ekki hægt að draga endanlega ályktun út frá þessum niðurstöðum.

Börn

Rannsókn CA184070 var fjölsetra, I. stigs, opin rannsókn þar sem skammtar ipilimumabs voru auknir smám saman hjá börnum ≥ 1 árs til ≤ 21 árs sem voru með föst illkynja mælanleg æxli/sem hægt er að meta, sem ekki er hægt að meðhöndla, endurkomin eða hafa ekki svarað meðferð og án læknanlegra möguleika með hefðbundinni meðferð. Rannsóknin tók til 13 sjúklinga < 12 ára og 20 sjúklinga ≥ 12 ára. Ipilimumab var gefið á 3 vikna fresti í 4 skömmtum og síðan á 12 vikna fresti þegar ekki var um skammtatakmarkandi eiturverkanir að ræða og sjúkdómsversnun. Aðalendapunktur voru öryggi og lyfjahvörf. Hjá sjúklingum 12 ára og eldri með langt gengið sortuæxli fengu þrír sjúklingar ipilimumab 5 mg/kg og tveir sjúklingar fengu ipilimumab 10 mg/kg. Sjúkdómur náðist stöðugur hjá tveimur sjúklingum með ipilimumabi 5 mg/kg, meðferðarlengd hjá öðrum þeirra var > 22 mánuðir.

Rannsókn CA184178 var óslembuð, fjölsetra opin II. stigs rannsókn með sjúklingum á unglingsaldri 12 til < 18 ára með óskurðtækt III stigs eða IV stigs sortukrabbamein sem höfðu áður fengið meðferð eða ekki. Ipilimumab var gefið á 3 vikna fresti í 4 skömmtum. Aðalendapunktur verkunar var 1 árs lifunarhlutfall. Aukaendapunktur þ.e. hæsta tíðni heildarsvörunar (BORR), stöðugur sjúkdómur (SD), hlutfall sjúkdómsstjórnunar (DCR) og lifun án versunar sjúkdóms (PFS) voru byggðir á viðmiðum WHO og ákvarðaðir samkvæmt mati rannsóknarlæknis. Heildarlifun (OS) var einnig metin. Æxli var metið í viku 12. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í minnst 1 ár. Ipilimumab 3 mg/kg var gefið fjórum sjúklingum og ipilimumab 10 mg/kg var gefið átta sjúklingum. Flestir sjúklinganna voru karlkyns (58%) og hvítir (92%). Miðgildi aldurs var 15 ár. Sjúkdómur náðist stöðugur í 260 daga hjá einum sjúklingi sem var á ipilimumabi 3 mg/kg og í u.þ.b. 14 mánuði hjá einum sjúklingi á ipilimumabi 10 mg/kg. Tveir sjúklingar á meðferð með ipilimumabi 10 mg/kg fengu hlutasvörun, hjá öðrum þeirra var svörun varanleg í meira en 1 ár. Viðbótar verkunarniðurstöður má sjá í töflu 12.

Tafla 12:	Verkunarniðurstöður í CA184178	
	Ipilimumab 3 mg/kg N= 4	Ipilimumab 10 mg/kg N= 8
1 árs heildarlifun (%) (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)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	18,2 (8,9, 18,2)	Ekki náð (5,2, NE)

^a NE= ekki hægt að meta

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ipilimumabs voru rannsökuð hjá 785 sjúklingum með langt gengið sortuæxli sem fengu upphafsskammta á bilinu 0,3 til 10 mg/kg á 3 vikna fresti, alls 4 skammta. C_{max} , C_{min} og AUC ipilimumabs voru í réttu hlutfalli við skammta á því skammtabili sem skoðað var. Eftir endurtekna skammta af ipilimumabi á 3 vikna fresti, reyndist úthreinsun vera óháð tíma og uppsöfnun í blóði í lágmarki sem var greinilegt af uppsöfnunarstuðlinum sem var 1,5 faldur eða minna. Ipilimumab náði jafnvægi eftir þriðja skammtinn. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru meðalgildi (prósentsfrávikshlutfall) fyrir ipilimumab eftirfarandi: lokahelmingunartími 15,4 dagar (34,4%), heildarúthreinsun 16,8 ml/klst. (38,1%) og dreifingarrúmmál við jafnvægi 7,47 (10,1%). Meðal (prósentsfrávikshlutfall) C_{min} fyrir ipilimumab við jafnvægi með 3 mg/kg upphafsmeðferð var 19,4 mikróg/ml (74,6%).

Úthreinsun ipilimumabs jókst með aukinni líkamsþyngd og herra upphafsgildi LDH, engu að síður er ekki þörf á aðlögun skammta m.t.t. hækkaðs LDH eða aukinnar líkamsþyngdar eftir skömmtum á grundvelli mg/kg. Aldur (á bilinu 23-88 ár), kyn, samhliða notkun budesoníðs eða dacarbazins, færnistaða, HLA2*0201 staða, vægt skert lifrarstarfsemi, skert nýrnastarfsemi, ónæmismyndun og fyrri krabbameinslyfjameðferð hafði engin áhrif á úthreinsun. Áhrif kynþáttar voru ekki könnuð þar

sem fyrirliggjandi upplýsingar frá öðrum kynþáttum en hvíta kynþættinum voru ófullnægjandi. Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta lyfjahlvörf ipilimumabs hjá börnum eða sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Byggt á greiningu á svörun við útsetningu hjá 497 sjúklingum með langt gengið sortuæxli var heildarlífur óháð fyrri altækri krabbameinsmeðferð og jókst með hærri C_{min} í plasma fyrir ipilimumab við jafnvægi.

Yervoy ásamt nivolumabi: Þegar ipilimumab 3 mg/kg var gefið ásamt nivolumabi 1 mg/kg hafði nivolumab engin áhrif á úthreinsun fyrir ipilimumab.

Þegar það er gefið í samsettri meðferð höfðu mótefni gegn ipilimumabi engin áhrif á úthreinsun fyrir ipilimumab.

Yervoy ásamt nivolumabi: Þegar ipilimumab 1 mg/kg var gefið ásamt nivolumab 3 mg/kg minnkaði úthreinsun ipilimumabs um 1,5% og úthreinsun nivolumabs jókst um 1% sem var ekki talið skipta máli klínískt. Þegar ipilimumab 3 mg/kg var gefið ásamt nivolumab 1 mg/kg jókst úthreinsun ipilimumabs um 9% og úthreinsun nivolumabs jókst um 29% sem var ekki talið skipta máli klínískt.

Við gjöf ásamt nivolumabi jókst úthreinsun ipilimumabs um 5,7% þegar mótefni gegn ipilimumabi voru til staðar og úthreinsun nivolumabs jókst um 20% þegar mótefni gegn nivolumabi voru til staðar. Þessar breytingar eru ekki taldar skipta máli klínískt.

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum með niðurstöðum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum hafði væg eða meðalalvarleg skert nýrnastarfsemi sjúklinga við upphaf rannsóknar ekki áhrif á úthreinsun ipilimumabs. Klínískar upplýsingar og upplýsingar um lyfjahlvörf við alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar eru takmarkaðar og ekki er hægt að ákveða hugsanlega þörf á skammtaaðlögun.

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum með niðurstöðum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum hafði vægt skert lifrarstarfsemi við upphaf rannsóknar ekki áhrif á úthreinsun ipilimumabs. Klínískar upplýsingar og upplýsingar um lyfjahlvörf við meðalalvarlega skerta lifrarstarfsemi við upphaf rannsóknar eru takmarkaðar og ekki er hægt að ákveða hugsanlega þörf á skammtaaðlögun. Engir sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi við upphaf rannsóknar komu fram í klínísku rannsóknunum.

Börn

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum með fyrirliggjandi sameinuðum niðurstöðum frá 565 sjúklingum í tveimur IV. stigs rannsóknum hjá fullorðnum (N=521) og tveimur rannsóknum hjá börnum (N=44) jókst úthreinsun ipilimumabs með auknu upphafsgildi líkamsþyngdar. Aldur(2-87 ár) hafði engin áhrif á úthreinsun ipilimumabs sem skiptir máli klínískt. Áætlað margfeldismeðaltal úthreinsunar er 8,72 ml/klst. hjá sjúklingum á unglingsaldri ≥12 til <18 ára. Útsetning hjá unglíngum var sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu sama mg/kg skammt. Byggt á hermun hjá fullorðnum og börnum var sambærilegri útsetningu náð hjá fullorðnum og börnum við ráðlagðan 3 mg/kg skammt á 3 vikna fresti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í bláæð hjá öpum, þóldist ipilimumab yfirleitt vel. Ónæmistengdar aukaverkanir komu sjaldan fram (~3%) en þær voru m.a. ristilbólga (sem leiddi til eins dauðsfalls), húðbólga og viðbrögð við innrennsli (mögulega vegna bráðrar losunar

cytokína vegna mikils innrennslisraða). Þyngdarminnkun skjaldkirtils og eistna án meðfylgjandi vefjmeinafræðilegra niðurstaðna sást í einni rannsókninni; klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Áhrif ipilimumabs á þroska fyrir og eftir fæðingu voru rannsökuð hjá cynomolgus öpum. Ungafullir apar fengu ipilimumab á þriggja vikna fresti frá því að líffæramyndun hófst á fyrsta þriðjungi meðgöngu og þar til fæðing var afstaðin, þar sem útsetning (AUC) var sambærileg eða hærri en útsetning við 3 mg/kg meðferðarskammt ipilimumabs. Engar meðferðartengdar aukaverkanir á æxlun komu fram fyrstu tvo þriðjunga meðgöngu. Tíðni fósturláta, andvana fæðinga, fyrirburafæðinga (með samsvarandi lægri fæðingarþyngd) og unगादाुडा var hærri hjá báðum hópunum sem fengu ipilimumab en hjá viðmiðunarhópi við upphaf síðasta þriðjungs meðgöngu, niðurstöðurnar voru skammtaháðar. Auk þess komu fram frávik á þroska ytri og innri þvag og kynfæra hjá tveimur afkvæmum sem voru útsett fyrir ipilimumabi *in utero*. Hjá einu kvenkyns afkvæmi var meðfædd vöntun á nýra og þvagleiðara vinstra megin og hjá einu karlkyns afkvæmi var lokuð þvagrás með tilheyrandi þvagteppu og bjúg í pungu. Tengsl þessa vanþroska við meðferðina eru óljós.

Engar rannsóknir á stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum ipilimumabs hafa verið gerðar. Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tris hýdróklóríð (2-amínó-2-hýdroxymetyl-1,3-própanedíól hýdróklóríð)
Natríumklóríð
Mannítól (E421)
Pentetsýra (tvietylenþríamínopentaedíksýra)
Polýsorbat 80
Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)
Saltsýra (til stillingar á pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
3 ár

Eftir opnun

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að gefa lyfið tafarlaust með innrennsli eða þynna það jafnskjótt og það hefur verið opnað. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika óþynnts eða þynnts þykkis (á bilinu 1 til 4 mg/ml) í 24 klst. við 25°C og við 2°C til 8°C. Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma innrennslislausnina (óþynnta eða þynnta) í allt að 24 klst. í kæli (2°C til 8°C) eða við stofuhita (20°C til 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði lyfsins eftir fyrstu opnun eða þynningu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

10 ml af þykkni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (húðuðu bútýlgúmmíi) og innsigli sem smellt er af (ál). Pakkning með 1 hettuglasi.

40 ml af þykkni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (húðuðu bútýlgúmmíi) og innsigli sem smellt er af (ál). Pakkning með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Starfsfólk sem hefur fengið þjálfun í blöndun lyfsins í samræmi við reglur um góðar starfsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar, skal undirbúa lyfjagjöfina.

Útreikningur á skammtastærð:

Ipilimumab einlyfjameðferð eða ipilimumab ásamt nivolumabi:

Ávísaður skammtur er gefinn upp í mg/kg. Heildarskammtur sjúklings er reiknaður út samkvæmt þessum ávísaða skammti. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af YERVOY fyrir heildarskammt sjúklings.

- Hvert 10 ml hettuglas af YERVOY þykkni gefur 50 mg af ipilimumabi, hvert 40 ml hettuglas gefur 200 mg af ipilimumabi.
- Heildarskammtur ipilimumabs í mg = þyngd sjúklings í kg × ávísaður skammtur í mg/kg.
- Rúmmál YERVOY þykkni fyrir tilbúinn skammt (ml) = heildarskammtur í mg, deilt með 5 (styrkur YERVOY þykknisins er 5 mg/ml).

Undirbúningur innrennslisgjafar:

Gætið þess að vinna með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin.

YERVOY er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- óþynnt, eftir að það hefur verið fært í innrennslislát með viðeigandi sæfðri sprautu eða
- eftir þynningu í allt að 5-falt upprunalegt rúmmál þykknisins (allt að 4 hlutar af leysi fyrir 1 hluta af þykkni). Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 1 til 4 mg/ml. Til þynningar á YERVOY þykkni má nota annaðhvort:
 - natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, eða
 - 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn

1. ÞREP

- Látið viðeigandi fjölda YERVOY hettuglása vera við stofuhita í u.þ.b. 5 mínútur.
- Skoðið YERVOY þykknið með tilliti til agna og mislitunar. YERVOY þykkni er tært/lítið eitt ópallýsandi, litlaus/fölgulur vökvi sem getur innihaldið léttar (fáeinar) agnir. Ekki skal nota innihaldið ef óeðlilegur fjöldi agna og mislitun er til staðar.
- Dragið viðeigandi magn af YERVOY þykkni upp með þar til gerðri sæfðri sprautu.

2. ÞREP

- Færið þykknið í sæfða, lofttæmda glerflösku eða innrennslispoka (PVC eða án PVC).
- Ef við á skal þynna lausnina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Til að auðvelda undirbúning má einnig færa þykknið beint í áfylltan poka með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Blandið innrennslisvökvann varlega með því að sveifla glasinu lítið eitt.

Lyfjagjöf:

YERVOY innrennslíð má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né innspýtingu (bolus).

YERVOY innrennslíð á að gefa í bláæð á 30 eða 90 mínútum, fer eftir skammtinum.

YERVOY innrennslið á hvorki að gefa samtímis né með sömu innrennisslöngu og önnur lyf. Notið sér slöngu fyrir innrennslið.

Notið innrennissett með sæfðri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi og með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 míkrom til 1,2 míkrom).

YERVOY innrennslið er samrýmanlegt við:

- PVC innrennissett
- Polýetersúlfon (0,2 míkrom til 1,2 míkrom) og nælon (0,2 míkrom) síur.

Í lok innrennislisins á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/698/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. júlí 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. apríl 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Ítalía

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafinn á að tryggja að læknum sem gert er ráð fyrir að ávísi YERVOY verði séð fyrir/hafi aðgang að eftirtöldu til að afhenda sjúklingum:

- Bækling með upplýsingum fyrir sjúkling ásamt öryggiskorti

Meginþættir í bæklingi með upplýsingum fyrir sjúkling og í öryggiskorti fyrir sjúkling:

- Stuttur inngangur varðandi ipilimumab og tilgangur blöðungsins um lágmörkun áhættu).
- Upplýsingar um að ipilimumab geti valdið alvarlegum aukaverkunum víða í líkamanum sem geta verið lífshættulegar og að nauðsynlegt sé að bregðast tafarlaust við þeim
- Tilmæli um að upplýsa lækinn um alla sjúkdóma áður en meðferð hefst
- Lýsing helstu einkenna ónæmistengdra aukaverkana og mikilvægi þess að láta lækinn sem sér um meðferðina tafarlaust vita ef einkenni koma fram, eru þrálát eða versna.
 - Meltingarfæri: niðurgangur, blóð í hægðum, kviðverkir, ógleði eða uppköst
 - Lifur: húð og augnhvíta verður gulleitt
 - Húð: útbrot, blóðrur og/eða flögnun, munnsár
 - Augu: þokusýn, sjónbreytingar, augnverkur,
 - Almennar: hiti, höfuðverkur, þreytutilfinning, sundl eða yfirlið, dökkleitt þvag, blæðing, máttleysi, dofi í fót- og handleggjum eða andliti, breytingar á hegðun t.d. minni kynhvöt, pirringur eða gleymaska
- Mikilvægi þess að sjúklingurinn reyni ekki sjálfur að meðhöndla einkennin án samráðs við heilbrigðisstarfsfólk.
- Upplýsingar m.a. slóð á fylgiseðil á vef EMA
- Mikilvægi þess að hafa öryggiskort fyrir sjúkling, sem er í hentugri stærð, alltaf meðferðis til þess að sýna öðru heilbrigðisstarfsfólki en læknum sem sér um meðferðina (t.d. starfsfólk bráðamóttöku). Kortið minnir sjúklinginn á þau lykilatriði sem þarf tafarlaust að greina lækni/hjúkrunarfræðingi frá. Í því eru einnig samskiptaupplýsingar um lækinn og aðrir læknar fá vitneskju um að sjúklingurinn er á meðferð með ipilimumabi.

Markaðsleyfishafinn verður að fallast á útlit og innihald ofangreinds efnis ásamt Lyfjastofnun áður en til markaðssetningar kemur.

- **Skylda til aðgerðar eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að varpa frekara ljósi á þátt ipilimumabs varðandi verkun og eiturverkanir við samsetta meðferð nivolumabs og ipilimumabs, á markaðsleyfishafi að leiða og leggja fram niðurstöður úr slembaðri klínískri rannsókn þar sem samanburður er gerður á samsetningunni nivolumab og ipilimumab og nivolumab einlyfjameðferð með tilliti til verkunar og öryggis hjá áður ómeðhöndluðum fullorðnum sjúklingum með meðalalvarlegt/alvarlegt langt gengið nýrnafrumkrabbamein og viðeigandi PD-L1 tjáningu. Framkvæmd rannsóknarinnar á að vera samkvæmt samþyktri áætlun.	30. september 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

YERVOY 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
Ipilimumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 5 mg ipilimumab.
Hvert hettuglas inniheldur 50 mg ipilimumab.
Hvert hettuglas inniheldur 200 mg ipilimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Tris-hýdróklóríð, natríumklóríð, mannítól (E421), pentetsýra, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

<NN>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MIÐI Á HETTUGLASI**

1. HEITI LYFS

YERVOY 5 mg/ml sæft þykkni
Ipilimumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 5 mg ipilimumab.
Hvert hettuglas inniheldur 50 mg ipilimumab.
Hvert hettuglas inniheldur 200 mg ipilimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Tris-hýdróklóríð, natríumklóríð, mannítól (E421), pentetsýra, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sæft þykkni

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

i.v.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

YERVOY 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn ipilimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um YERVOY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota YERVOY
3. Hvernig nota á YERVOY
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á YERVOY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um YERVOY og við hverju það er notað

YERVOY inniheldur virka efnið ipilimumab sem er prótein sem stuðlar að því að ónæmisfrumur í ónæmiskerfinu ráðast á og eyðileggja krabbameinsfrumur.

Ipilimumab eitt og sér er notað til þess að meðhöndla langt gengið sortuæxli (tegund húðkrabbameins) hjá fullorðnum og unglungum 12 ára og eldri.

Ipilimumab ásamt nivolumabi er notað til meðferðar á

- langt gengnu sortuæxli (tegund húðkrabbameins) hjá fullorðnum
- langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (langt gengið nýrnakrabbamein) hjá fullorðnum

YERVOY má gefa ásamt nivolumabi. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðil þess lyfs. Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.

2. Áður en byrjað er að nota YERVOY

Ekki má nota YERVOY

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir ipilimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). **Talaðu við lækninn** ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en YERVOY er notað þar sem það getur valdið:

- **Hjartavandamálum** t.d. breytingum á hjartsláttartíðni eða óeðlilegum hjartslætti.
- **Ristilbólga** sem getur versnað svo blæði úr eða sár myndist. Einkenni um ristilbólgu geta meðal annars verið niðurgangur, aukin tíðni hægðalosunar, blóð í hægðum eða dökklitaðar hægðir, verkur eða eymsli í kvið.
- **Lungnavandamál** t.d. öndunarerfiðleikar eða hósti. Þetta geta verið merki um bólgu í lungum (millivefslungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur).
- **Lifrabólga** sem getur leitt til lifrabilunar. Einkenni lifrabólgu geta meðal annars verið gullitun augnhvítu og húðar (gula), verkur hægra megin í kvið, þreyta.

- **Bólga í húð** sem getur leitt til alvarlegra húðviðbragða (kallað eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni og lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)). Einkenni alvarlegra húðviðbragða geta meðal annars verið húðútbrot með eða án kláða, húðflögnun, húðþurrkur, hiti, þreyta, þroti í andliti eða eitlum, aukning eósínfíkla (tegund hvíttra blóðkorna) og áhrif á lifur, nýru eða lungu. Athugið að þessi viðbrögð sem kallast DRESS geta komið fram vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt.
- **Taugabólga** sem getur leitt til lómunar. Einkenni taugakvilla geta meðal annars verið máttleysi, dofi eða náladofi í höndum eða fótum, meðvitundarleysi eða erfiðleikar við að vakna.
- **Bólga eða vandamál í nýrum.** Einkenni geta meðal annars verið óeðlilegar niðurstöður úr prófum á nýrnastarfsemi eða minnkað þvagmagn.
- **Bólga í kirtlum** sem framleiða hormón (einkum í heiladingli, nýrnahettu og skjaldkirtli) sem getur haft áhrif á starfsemi þeirra. Einkenni vanstarfsemi þessara kirtla geta verið höfuðverkur, þokusýn eða tvísýni, þreyta, minnkuð kynhvöt, breytingar á hegðun.
- **Sykursýki** (einkennin eru meðal annars óvenjumikill þorsti, mikil aukning á þvagmagni, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, þreytutilfinning, syfja, slappleiki, depurð, þirringur og almenn vanlíðan) eða **ketónblóðsýring af völdum sykursýki** (uppsöfnun sýru í blóði).
- **Bólga í vöðvum** svo sem hjartavöðvabólga, vöðvabólga og rákvöðvalýsa (stífni í vöðvum og liðamótum, vöðvakrampi). Teikn og einkenni geta meðal annars verið vöðvaverkir, stirðleiki, máttleysi, brjóstverkur eða veruleg þreyta.
- **Bólga í augum.** Einkenni geta verið roði í auga, verkur í auga, sjóntruflanir, þokusýn eða tímabundið sjónleysi.
- **Traffrumnager með rauðkornaáti (histiocytosis haematophagic).** Mjög sjaldgæfur sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið framleiðir of margar frumur sem ráðast gegn sýkingum og kallast traffrumur og eitilfrumur. Einkennin geta verið lifrar- og/eða miltisstækkun, húðútbrot, eitlastækkun, öndunarerfiðleikar, mar að tilefnislausu, afbrigðileiki í nýrum og hjartavandamál.

Segið læknum þegar í stað ef eitthvert þessara einkenna kemur fram eða ef þau versna. **Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.** Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf, sagt þér að fresta næsta skammti af YERVOY eða að hætta alveg meðferð með YERVOY til þess að koma í veg fyrir alvarlegar aukaverkanir eða draga úr einkennum.

Athugið að einkennin **geta verið síðbúin** og komið fram vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt. Læknirinn kannar almennt heilsufar þitt áður en meðferð hefst. Einnig verða **blóðsýni** tekin á meðan á meðferð stendur.

Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð YERVOY

- ef þú ert með **sjálfsnæmissjúkdóm** (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur)
- ef þú ert með eða hefur verið með **langvinna veirusýkingu í lifur**, þar með talið lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- ef þú ert með **HIV** sýkingu eða alnæmi
- ef þú hefur áður fengið alvarlegar aukaverkanir á húð við fyrri krabbameinsmeðferð.
- ef þú ert með sögu um bólgu í lungum

Börn og unglingar

YERVOY á ekki að nota hjá börnum yngri en 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða YERVOY

Áður en þér er gefið YERVOY, látið lækinn vita

- ef þú notar önnur lyf sem bæla ofnæmiskerfið svo sem barkstera. Þessi lyf geta truflað áhrif YERVOY. Læknirinn gæti samt sem áður gefið þér barkstera til þess að draga úr aukaverkunum sem þú gætir fengið af YERVOY meðferðinni.
- ef þú notar lyf sem draga úr myndun blóðtappa (segavarnarlyf). Þessi lyf geta aukið líkur á blæðingu í maga eða görnum, sem er aukaverkun af YERVOY.
- Ef þú hefur nýlega fengið Zelboraf (vemurafenib, annað lyf við meðferð á húðkrabbameini). Þegar YERVOY er gefið eftir meðferð með vemurafenibi getur hætta á aukaverkunum á húð aukist.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má taka önnur lyf meðan á meðferðinni stendur án þess að tala við lækninn. Byggt á fyrstu upplýsingum er ekki mælt með samsetningunni YERVOY (ipilimumab) og vemurafenibi vegna aukinna eiturverkana á lifur.

Meðganga og brjóstagjöf

Segðu lækninum frá því ef þú ert barnshafandi, ef þú ráðgerir að verða barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

Ekki má nota YERVOY á meðgöngu nema læknirinn hafi eindregið ráðlagt það. Áhrif YERVOY á meðgöngu eru ekki þekkt en hugsanlega getur virka efnið ipilimumab skaðað fóstrið.

- Konur á barneignaraldri verða að nota **örugga getnaðarvörn** meðan á meðferð með YERVOY stendur.
- Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með YERVOY stendur skaltu **láta lækninn vita**.

Ekki er vitað hvort ipilimumab berst í brjóstamjólk. Samt sem áður er ekki gert ráð fyrir að ipilimumab berist í brjóstamjólk í neinum mæli og ekki er gert ráð fyrir áhrifum á barnið. Leitið ráða hjá lækninum hvort óhætt sé að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með YERVOY stendur eða eftir að henni lýkur.

Akstur og notkun véla

Hvorki má að aka, hjóla eða nota vélar eftir YERVOY innrennsli nema öruggt sé að líðan sé í lagi. Þreyta eða máttleysi eru mjög algengar aukaverkanir YERVOY sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs, hjólræða og notkunar véla.

YERVOY inniheldur natríum

Láttu lækninn vita ef þú ert á natríumskertu mataræði áður en þú færð YERVOY.

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 10 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 1,15% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur 92 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 40 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 4,60% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á YERVOY

Gjöf YERVOY

YERVOY er gefið á sjúkrahúsi eða á lækna stofu undir eftirliti reyns læknis.

Þegar Yervoy er gefið eitt sér við meðferð á húðkrabbameini er YERVOY gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð á 90 mínútum.

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi til meðferðar á húðkrabbameini, færðu innrennsli á 90 mínútum á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana (samsettur fasi). Síðan er nivolumab gefið með innrennsli á 30 eða 60 mínútum á 2 eða 4 vikna fresti, það fer eftir skammtastærð (einlyfjafasi).

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi til meðferðar á langt gengnu nýrnakrabbameini. Þú færð innrennsli á 30 mínútum á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtana (samsettur fasi). Síðan er nivolumab gefið með innrennsli á 30 eða 60 mínútum á 2 eða 4 vikna fresti, það fer eftir skammtastærð (einlyfjafasi).

Magn YERVOY sem er gefið

Þegar Yervoy er gefið eitt sér við meðferð á húðkrabbameini er ráðlagður skammtur 3 mg af ipilimumabi fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Magn YERVOY sem þú færð er reiknað út frá líkamsþyngd. Fyrir notkun er allt innihald YERVOY hettuglassins eða hluti af því, en það fer eftir skammtastærð, þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi. Til að ná tilætluðum skammti gæti þurft meira en eitt hettuglas.

Þú færð meðferð með YERVOY á þriggja vikna fresti, alls fjóra skammta. Þú gætir tekið eftir nýjum sárum á húð eða sár sem fyrir eru gætu stækkað, eins og búast má við meðan á meðferð með YERVOY stendur. Læknirinn heldur áfram að gefa þér YERVOY, alls 4 skammta, eftir því hvernig þú þolir meðferðina.

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi til meðferðar á húðkrabbameini er ráðlagður skammtur af YERVOY 3 mg af ipilimumabi fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtarnir (samsettur fasi). Síðan er ráðlagður skammtur 240 mg nivolumab gefinn á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti (einlyfjafasi).

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi til meðferðar á langt gengnu nýrnakrabbameini er ráðlagður skammtur af YERVOY 1 mg af ipilimumabi fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti fyrstu 4 skammtarnir (samsettur fasi). Síðan er ráðlagður skammtur 240 mg nivolumab gefinn á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti (einlyfjafasi).

Ef gleymist að nota YERVOY

Mjög mikilvægt er að þú mætir alltaf til að fá YERVOY á réttum tíma. Ef þú missir af komu til læknis til að fá YERVOY skammt, skaltu spyrja lækninn hvenær tímasetja eigi næsta skammt.

Ef hætt er að nota YERVOY

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með YERVOY nema ræða það við lækninn.

Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða um notkun lyfsins.

Þegar YERVOY er gefið ásamt nivolumabi, færðu fyrst nivolumab og síðan YERVOY.

Lestu fylgiseðilinn fyrir nivolumab til þess að skilja hvernig lyfið er notað. Leitaðu til læknisins ef þú hefur spurningar um lyfið.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn mun ræða við þig um aukaverkanirnar og útskýra áhættuna og ávinninginn af meðferðinni.

Vertu vakandi fyrir mikilvægum einkennum um bólgu

YERVOY verkar á ónæmiskerfið og getur valdið **bólgu** á ýmsum stöðum í líkamanum. Bólga getur valdið alvarlegum skemmdum og verið lífshættuleg í ákveðnum tilvikum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi eingöngu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lysterleysi
- niðurgangur (vatnskenndar, lausar eða mjúkar hægðir), uppköst eða ógleði
- útbrot, kláði
- þreyta eða máttleysi, viðbrögð á stungustað, hiti.

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- verkur frá æxli
- vanstarfsemi skjaldkirtils sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu, vanstarfsemi eða bólgu í heiladingli, sem er undir heila
- vökvapurrd
- ringlun
- taugaskemmdir (sem valda verk, máttleysi og krömpum), sundl, höfuðverkur,
- þokusýn, augnverkur
- lágur blóðþrýstingur, tímabundinn roði í andliti og á hálsi, tilfinning um óhóflegan hita með svitamyndun og hröðum hjartslætti
- mæði, hósti
- blæðing í maga eða görnum, ristilbólga, hægðatregða, brjóstsviði, kviðverkur
- óeðlileg lifr starfsemi
- bólga í himnu sem þekur ákveðin líffæri að innan
- bólga og roði í húð, litabreytingar í húð (hvítir blettir (vitiligo)), ofsakláði (kláði, upphleyp útbrot), hárlas eða hárpynning, óhóflegur nætursviti, þurr húð
- vöðva- og liðverkir, sinadráttur
- hrollur, þróttleysi, bjúgur (proti), verkur
- influensulík veikindi
- þyngdartap.

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- alvarleg bakteríusýking í blóði (sýklasótt, sýklasóttarlost), bólga umhverfis heila eða mænu, maga- og þarmabólga, bólga í þarmaveggjum (sem veldur hita, uppköstum og kviðverkjum), þvagfærasýking, öndunarfærasýking
- fjöldi einkenna vegna krabbameinsins svo sem hækkuð gildi kalsíums og kólesteróls í blóði og blóðsykurslækkun
- ofnæmisviðbrögð
- minnkað hormónaseyti frá nýrnahettum (nýrnahettur eru fyrir ofan nýru), ofvirkni skjaldkirtils sem getur valdið hröðum hjartslætti, aukinni svitamyndun og þyngdartapi, vanstarfsemi kynkirtla
- skert starfsemi nýrnahettna vegna vanstarfsemi undirstúku (hluti af heilanum)
- fjöldi efnaskiptatruflana sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af hækkuðum gildum kalíums og fosfats í blóði og lækkuðum gildum kalsíums í blóði (æxlislýsuheilkenni).
- breytingar á geðheilsu, þunglyndi, minnkuð kynhvöt
- alvarleg og mögulega lífshættuleg taugabólga (sem veldur verk, máttleysi eða lömum í útlimum) heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu (Guillain-Barré heilkenni), yfirlíð, bólga í heilataugum, óhófleg vökvasöfnun í heila, erfðleikar við samhæfingu hreyfinga, skjálfti, stuttur ósjálfráðir vöðvasamdrættir, talerfðleikar

- bólga í auga (tárubólga), blæðing í auga, bólga í lithimnu augans, minnkuð sjón, tilfinning um aðskotahlut í augum, þrútin, tár vot augu, bólga í auga, bólga í augnlokum
- óreglulegur eða óeðlilegur hjartsláttur
- bólga í æðum, sjúkdómur í æðum, takmarkað blóðstreymi til útlíma, lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- miklir öndunarerfiðleikar, vökvasöfnun í lungum, bólga í lungum, frjókornaofnæmi
- rof í görnum, bólga í slímhimnu magans, smágirnibólga, bólga í ristli eða brisi (brisebólga), magasár, munnsár og áblástur (munnbólga), bólga í vélinda, þarmastífla
- lifrabíln, lifrabólga, lifrarstækkun, gul augnhvíta eða húð (gula)
- alvarleg og mögulega lífshættuleg húðflögnun (eitrunardreplos húðþekju),
- bólga í vöðvum sem veldur verk eða stífleika í mjöðmum og öxl, liðverkir
- bólga í skjaldkirtli, bólga í nýrum eða í miðtaugakerfi
- bólga í fjölda líffæra
- bólga í beinagrindarvöðvum
- vöðvamáttleysi
- nýrnabilun, nýrnasjúkdómur
- tíðateppa
- líffærabíln margra líffæra, viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins
- breyting á háralit

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.

Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólgusjúkdómur í æðum (oftast í slagæðum í höfði)
- bólga í endaparmi og endaparmsvegg (lýsir sér með blóði í hægðum og tíðri, skyndilegri hægðabörf)
- húðsjúkdómur sem einkennist af þurrum rauðum, flöguþöktum blettum (sóri)
- bólga og roði í húð (regnbogarodasótt)
- ákveðin gerð af alvarlegum húðviðbrögðum sem einkennast af útbrotum ásamt einu eða fleiri eftirtalinna einkenna: hita, þrota í andliti eða eitlum, aukningu eósínfíkla (tegund hvítra blóðkorna), áhrifum á lifur, nýru eða lungu (viðbrögð sem kallast DRESS).
- losun himnu í afturhluta augans (alvarlegt sjónulos)

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.

Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.

Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Auk þess hefur verið greint frá eftirtöldum sjaldgæfum aukaverkunum (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá sjúklingum sem fengu aðra skammta en 3 mg/kg af YERVOY í klínískum rannsóknum:

- þrenueinkenni (mengiserting): hnakkastífleiki, óþol fyrir sterkri birtu og höfuðverkur, flensulík óþægindi
- bólga í hjartavöðva, veiklun í hjartavöðva, vökví í kringum hjarta
- bólga í lifur eða brisi, bólgufurur í ýmsum líffærum
- sýking í kvið
- sársaukafull sár á húð, á hand- og fótleggjum og andliti (þrymlaróði)
- ofstarfsemi heiladinguls
- vanstarfsemi kalkkirtla
- bólga í auga, bólga í augnvöðva
- heyrnarskerðing

- lélegt blóðflæði sem gerir það að verkum að tær og fingur dofna eða verða hvítir
- vefjaskemmdir á höndum og fótum sem valda roða, þrota og blöðrum

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt) eru m.a.:

- tegund húðsjúkdóms með blöðrum (kallaður blöðrusóttarlíki)
- sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið framleiðir of margar frumur sem ráðast gegn sýkingum og kallast trafrumur og eitilfrumur sem geta valdið ýmiskonar einkennum (kallað trafrumnager með rauðkornaáti)

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

YERVOY getur valdið breytingum á niðurstöðum læknisrannsókna m.a.:

- breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (sem flytja súrefni), hvítra blóðkorna (sem eru mikilvæg til að ráðast gegn sýkingum) eða blóðflagna (sem eru nauðsynlegar fyrir storknun blóðs)
- óeðlilegar breytingar á magni hormóna og lifrarensíma í blóði
- óeðlileg lifrarpróf
- óeðlileg gildi kalsíums, natríums, fosfats eða kalíums í blóði
- blóð eða prótein í þvagi
- blóð og aðrir vefir óeðlilega basískir
- nýru ófær um að fjarlægja sýrur úr blóði
- mótefni í blóði gegn einhverjum af eigin frumum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **af ipilimumabi ásamt nivolumabi:**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vanvirkur skjaldkirtill (sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu), ofvirkur skjaldkirtill (sem getur valdið hröðum hjartslætti, aukinni svitamyndun og þyngdartapi)
- lysterleysi
- höfuðverkur
- mæði
- bólga í þörmum (ristilbólga), niðurgangur (vatnskenndar, lausar eða mjúkar hægðir), uppköst, ógleði, kviðverkur
- útbrot í húð, stundum með blöðrum, kláði
- verkur í beinum og vöðvum (stoðkerfisverkir), liðverkir
- þreytu- eða máttleysistilfinning, hiti

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- alvarleg lungnasýking (lungnabólga), sýkingar í efri öndunarvegi, bólga í auga (tárubólga)
- aukning vissra hvítra blóðfrumna
- ofnæmisviðbrögð, viðbrögð í tengslum við innrennsli lyfsins
- minnkað hormónaseyti frá nýrnahettum (nýrnahettur eru fyrir ofan nýru), vanvirkni eða bólga í heiladingli sem er undir heila, þroti í skjaldkirtli, sykursýki
- vökvapurrð
- bólga í lifur
- bólga í taugum (sem veldur dofa, máttleysi, náladofa eða brennandi verk í hand- og fótleggjum), sundl
- bólga í auga (sem veldur verk og roða), þokusýn
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur

- bólga í lungum (millivefslungnabólga, einkennist af hósta og öndunarerfiðleikum), blóðtappi, vökvi í kringum lungun, hósti
- sár í munni og áblástur (munnbólga), brisbólga, hægðatregða, munnþurrkur
- litabreytingar í blettum á húð (skjallblettir), þurr húð, roði í húð, óvenjulegt hárlos eða hárfynning, ofsakláði (klæjandi útbrot)
- Bólga í liðum (liðbólga), vöðvakrampi, vöðvamáttleysi
- nýrnabilun (m.a. skyndileg, algjör skerðing á nýrnastarfsemi)
- bjúgur (þroti), verkur, brjóstverkur, kuldahtrollur

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- berkjubólga
- tímabundin bólga án sýkingar í verndandi himnum umhverfis heila og mænu (heilahimnubólga án sýkingar)
- langvinnur sjúkdómur sem tengist uppsöfnun bólgufrumna í ýmsum líffærum og vefjum, algengast í lungum (sarklíki)
- sýring í blóði af völdum sykursýki (ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- hækkað sýrumagn í blóði
- tímabundin bólga í taugum sem veldur verk, máttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni), skemmd í taugum sem veldur dofa og máttleysi (fjöлтаugakvilli), bólga í taugum, ristarbeygjulömun, bólga í taugum vegna þess að líkaminn ræðst á eigin frumur og veldur dofa, máttleysi, náladofa eða sviða (sjálfsnæmis taugakvilli); vöðvamáttleysi og þreyta án vöðvarýrnunar (vöðvaslensfár)
- bólga í heila
- breytingar á takti eða hraða hjartsláttar, óeðlilegur hjartsláttur, bólga í hjartavöðva
- gatmyndun í þörmum, magabólga, bólga í skeifugörn
- húðsjúkdómur með þykkum rauðum skellum, oft með silfurlitu hreistri (psoriasis), svæsið ástand í húð sem veldur rauðum flekkjum oft klæjandi, svipað mislingaútbrotum, sem byrja á útlimum og stundum í andliti og á öllum líkamanum (regnbogaroðasótt)
- alvarleg og mögulega lífshættuleg húðflögnun (Stevens-Johnson heilkenni)
- langvinnur sjúkdómur í liðum (hryggbólgu sjúkdómur), sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á kirtla sem sjá líkamanum fyrir raka, eins og tárur og munnvatni (Sjögrens heilkenni), sárir vöðvar, viðkvæmir vöðvar eða máttleysi sem ekki stafar af æfingum (vöðvakvilli), bólga í vöðvum, stífni í vöðvum og liðum, vöðvakrampi (rákvöðvalýsa), bólga í vöðvum sem veldur verk eða stirðleika (fjölvöðvagigt)
- bólga í nýrum

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- alvarleg og mögulega lífshættuleg húðflögnun (eitrunardreplos húðþekju),
- losun himnu í afturhluta augans (alvarlegt sjónulos)

➔ **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram.
Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt) með ipilimumabi ásamt nivolumabi eru m.a.:

- höfnun líffæraígræðslu
- fjöldi efnaskiptatruflana sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af hækkuðum gildum kalíums og fosfats í blóði og lækkuðum gildum kalsíums í blóði (æxlislýsuheilkenni)
- bólguröskun (líklega af sjálfsnæmistengdum uppruna) sem hefur áhrif á augu, húð og slímhúð í eyrum, heila og mænu (Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni)
- bólga í gollurshúsi sem umlykur hjartað og vökvassöfnun umhverfis hjarta (gollurshúsraskanir)

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

YERVOY ásamt nivolumabi getur valdið breytingum á niðurstöðum læknisrannsókna. m.a.:

- óeðlileg lifrarpróf (aukning lifrarendímanna aspartat aminótransferasa, alanín aminótransferasa eða alkalísks fosfatasa í blóði, aukin gildi úrgangsefnisins bilirúbíns í blóði)
- óeðlileg nýrnapróf (aukið magn kreatíníns í blóði)
- Hátt (blóðsykurshækkun) eða lágt (blóðsykurslækkun) blóðsykursgildi
- fækkun á fjölda rauða blóðkorna (sem flytja súrefni), hvíttra blóðkorna (sem eru mikilvæg til að ráðast gegn sýkingum) eða blóðflagna (sem eru nauðsynlegar fyrir storknun blóðs)
- aukið magn ensíms sem brýtur niður fitu og ensíms sem brýtur niður sterkju
- aukið eða minna magn kalsíums eða kalíums
- aukið eða minna magn magnesíums eða natríums í blóði
- þyngdartap

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á YERVOY

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarrinnar til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

YERVOY inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ipilimumab.
Hver ml af þykkni inniheldur 5 mg af ipilimumabi.
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 50 mg af ipilimumabi.
Hvert 40 ml hettuglas inniheldur 200 mg af ipilimumabi.
- Önnur innihaldsefni eru tris-hýdróklóríð, natríumklóríð (sjá kafla 2 „YERVOY inniheldur natríum“), mannítól (E421), pentetsýra, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti YERVOY og pakkningastærðir

YERVOY innrennslisþykkni, lausn er tær/lítið eitt ópallýsandi, litlaus/fölgul og getur innihaldið léttar (fáeinan) agnir.

Það er í pakkningum með 1 glerhettuglasi með 10 ml eða 1 glerhettuglasi með 40 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland

Framleiðandi

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Ítalía

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 2 4942 480

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:

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 2606400

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 20833 600

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 66.164.750

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Undirbúningur lyfjagjafar á að vera í höndum starfsfólks sem hefur fengið þjálfun í blöndun lyfsins í samræmi við reglur um góðar starfsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar.

Útreikningur á skammtastærð:

Ipilimumab einlyfjameðferð eða ipilimumab ásamt nivolumabi:

Ávísaður skammtur er gefinn upp í mg/kg. Heildarskammtur sjúklings er reiknaður út samkvæmt þessum ávísaða skammti. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af YERVOY fyrir heildarskammt sjúklings.

- Hvert 10 ml hettuglas af YERVOY þykkni gefur 50 mg af ipilimumabi, hvert 40 ml hettuglas gefur 200 mg af ipilimumabi.
- **Heildarskammtur ipilimumabs** í mg = þyngd sjúklings í kg × ávísaður skammtur í mg/kg.
- **Rúmmál YERVOY þykknis** fyrir tilbúinn skammt (ml) = heildarskammtur í mg, deilt með 5 (styrkur YERVOY þykknisins er 5 mg/ml).

Undirbúningur innrennslisgjafar:

Gætið þess að vinna með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin.

YERVOY er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- **Óþynnt**, eftir að það hefur verið fært í innrennslislát með viðeigandi sæfðri sprautu eða
- **eftir þynningu** í allt að 5-falt upprunalegt rúmmál þykkisins (allt að 4 hlutar af leysi fyrir 1 hluta af þykkni). Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 1 til 4 mg/ml. Til þynningar á YERVOY þykkni má nota annaðhvort:
 - natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða
 - 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn

1. ÞREP

- Látið viðeigandi fjölda YERVOY hettuglasa vera við stofuhita í u.þ.b. 5 mínútur.
- Skoðið YERVOY þykknið með tilliti til agna og mislitunar. YERVOY þykkni er tært/lítið eitt ópallýsandi, litlaus/fölgulur vökvi sem getur innihaldið léttar (fæinar) agnir. Ekki skal nota innihaldið ef óeðlilegur fjöldi agna og mislitun er til staðar.
- Dragið viðeigandi magn af YERVOY þykkni upp með þar til gerðri sæfðri sprautu.

2. ÞREP

- Færið þykknið í sæfða, lofttæmda glerflösku eða i.v. poka (PVC eða án PVC).
- Ef við á skal þynna lausnina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Til að auðvelda undirbúning má einnig færa þykknið beint í áfylltan poka með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Blandið innrennslisvökvann varlega með því að sveifla glasinu lítið eitt.

Lyfjagjöf:

YERVOY innrennslíð má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né innspýtingu (bolus). YERVOY innrennslíð á að gefa í bláæð á 30 eða 90 mínútum, fer eftir skammtinum.

YERVOY innrennslíð á hvorki að gefa samtímis né með sömu innrennslisslöngu og önnur lyf. Notið sér slöngu fyrir innrennslíð.

Notið innrennslissett með sæfðri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi og með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm).

YERVOY innrennslíð er samrýmanlegt við:

- PVC innrennslissett
- Polýetersúlfon (0,2 µm til 1,2 µm) og nælon (0,2 µm) síur.

Í lok innrennslisins á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.

Geymsluskilyrði og geymsluþol:

Órofið hettuglas

YERVOY á að geyma í kæli (2°C til 8°C). Hettuglösin á að geyma í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. YERVOY má ekki frjósa.

Ekki skal nota YERVOY eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

YERVOY innrennslí

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að gefa lyfið tafarlaust með innrennslí eða þynna og gefa með innrennslí jafnskjótt og það hefur verið opnað. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika óþynnts eða þynnts þykkisins (á bilinu 1 til 4 mg/ml) í 24 klst. við stofuhita (20°C til 25°C) eða ef það er geymt í kæli (2°C til 8°C) meðan lyfið er í notkun. Ef það er ekki notað strax verður að

nota lausnina (óþynnta eða þynnta) innan 24 klst. þegar það er geymt í kæli (2°C til 8°C) eða við stofuhita (20°C til 25°C). Að öðru leyti eru geymslutími og geymsluaðstæður við notkun á ábyrgð notanda.

Förgun:

Ekki á að geyma blandaða innrennslislausn til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.