

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba.

Ena 10-ml viala vsebuje 50 mg ipilimumaba.

Ena 40-ml viala vsebuje 200 mg ipilimumaba.

Ipilimumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo (IgG1 κ) proti-CTLA-4, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml koncentrata vsebuje 0,1 mmol natrija, kar ustreza 2,30 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev. pH vrednost tekočine je 7,0, osmolarnost pa 260–300 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Zdravilo YERVOY je v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom indicirano za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 12 let in starejših (glejte poglavje 4.4).

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in celokupnega preživetja (OS - overall survival) ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Karcinom ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (glejte poglavje 5.1).

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih s tumorji brez senzitivacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK.

Maligni mezoteliom plevre (MPM – malignant pleural mesothelioma)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim malignim mezoteliomom plevre.

Rak debelega črevesa in danke (CRC – colorectal cancer) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR – mismatch repair deficient) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H – microsatellite instability high)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti v naslednjih primerih:

- za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke;
- za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina (glejte poglavje 5.1).

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim, napredujočim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic $\geq 1\%$.

Hepatocelularni karcinom (HCC – hepatocellular carcinoma)

Zdravilo YERVOY je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim ali napredujočim hepatocelularnim karcinomom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Testiranje PD-L1

Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom YERVOY temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Testiranje MSI/MMR

Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom YERVOY temeljiti na statusu MSI-H/dMMR tumorja, kar je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo YERVOY v monoterapiji

Melanom

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

Priporočeni odmerek zdravila YERVOY za induksijsko zdravljenje je 3 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije, ki ga bolnik prejme na vsake 3 tedne, vsega skupaj 4 odmerke. Med induksijskim zdravljenjem morajo bolniki glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na pojav novih lezij ali razrast obstoječih. Vrednotenje odziva tumorja je treba izvesti šele po zaključenem induksijskem zdravljenju.

Melanom

Pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 50 kg je priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme intravensko vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji intravensko v odmerku bodisi 240 mg vsaka 2 tedna **ali** v odmerku 480 mg vsake 4 tedne (glejte poglavji 5.1 in 5.2), kot je prikazano v preglednici 1. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati:

- 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; **ali**
- 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne.

Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 50 kg je priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme intravensko vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji intravensko v odmerku bodisi 3 mg/kg vsaka 2 tedna **ali** 6 mg/kg vsake 4 tedne (glejte poglavji 5.1 in 5.2), kot je prikazano v preglednici 1. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati:

- 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 3 mg/kg vsaka 2 tedna; **ali**
- 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 6 mg/kg vsake 4 tedne.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom

	Faza kombiniranega zdravljenja, vsake 3 tedne, 4 odmerki	Faza zdravljenja v monoterapiji
nivolumab	Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši: 1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso najmanj 50 kg): 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije Mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso manj kot 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije
ipilimumab	Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši: 3 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Karcinom ledvičnih celic

Priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih je 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme intravensko vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji intravensko v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna **ali** v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, kot je prikazano v preglednici 2. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati:

- 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije ipilimumaba in nivolumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; **ali**
- 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije ipilimumaba in nivolumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne.

Preglednica 2: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic

	Faza kombiniranega zdravljenja, vsake 3 tedne, 4 odmerki	Faza zdravljenja v monoterapiji
nivolumab	3 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije
ipilimumab	1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Priporočeni odmerek za prvo linijo zdravljenja raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H je 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 240 mg nivolumaba intravensko vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, nato sledi nivolumab v monoterapiji intravensko bodisi v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, kot je navedeno v preglednici 3. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Priporočeni odmerek pri bolnikih, ki so predhodno prejeli kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina za zdravljenje raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H, je 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba intravensko vsake 3 tedne prve 4 odmerke, nato sledi nivolumab v monoterapiji intravensko v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna, kot je navedeno v preglednici 3. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije ipilimumaba in nivolumaba.

Preglednica 3: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H

		Faza kombiniranega zdravljenja, vsake 3 tedne, 4 odmerki	Faza zdravljenja v monoterapiji
nivolumab	prva linija	240 mg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
	po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina	3 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije
ipilimumab		1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Maligni mezoteliom plevre

Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne intravenske infuzije, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev.

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku bodisi 3 mg/kg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Hepatocelularni karcinom

Priporočeni odmerek je 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme intravensko vsake 3 tedne, in sicer največ 4 odmerke. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji intravensko v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali v odmerku 480 mg vsake 4 tedne (glejte poglavji 5.1 in 5.2), kot je prikazano v preglednici 4. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati:

- 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne.

Preglednica 4: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom pri zdravljenju HCC

	Faza kombiniranega zdravljenja, vsake 3 tedne, 4 odmerki	Faza zdravljenja v monoterapiji
Nivolumab	1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Ipilimumab	3 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Zdravilo YERVOY v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo

Nedrobnocelični pljučni rak

Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki ga bolnik prejme intravensko vsakih 6 tednov, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden).

Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi.

Pred uvedbo zdravljenja in pred aplikacijo vsakega nadaljnjega odmerka zdravila YERVOY je treba ovrednotiti teste delovanja jeter in ščitnice. Poleg tega je med zdravljenjem z zdravilom YERVOY treba ovrednotiti kateri koli znak ali simptom imunske pogojenih neželenih učinkov, vključno z drisko in s kolitisom (glejte preglednici 5A in 5B ter poglavje 4.4).

Otroci, mlajši od 12 let

Varnost in učinkovitost ipilimumaba pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani.

Trajna ukinitve zdravljenja ali zadržanje odmerkov

V primeru pojava imunske pogojenih neželenih učinkov bo morda treba zadržati odmerek ali zdravljenje z zdravilom YERVOY trajno ukiniti in uvesti zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov. Pri posameznih bolnikih bo morda potrebno še dodatno imunosupresivno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti.

Smernice za trajno ukinitve zdravljenja ali zadržanje odmerka so prikazane v preglednicah 5A in 5B za zdravilo YERVOY v monoterapiji in v preglednici 5C za zdravilo YERVOY v kombinaciji z nivolumabom ali za drugo fazo zdravljenja (nivolumab v monoterapiji) po končanem kombiniranem zdravljenju. Podrobne smernice za ukrepanje v primeru pojava imunske pogojenih neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 5A: Kdaj trajno ukiniti zdravljenje z zdravilom YERVOY v monoterapiji

Pri bolnikih z naslednjimi neželenimi učinki je treba zdravljenje z zdravilom YERVOY trajno ukiniti. Če so ti neželeni učinki dokazano ali domnevno imunske pogojeni, bo morda potrebno tudi zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov (za podrobne smernice za ukrepanje glejte poglavje 4.4).	
<u>Neželeni učinki</u>	Stopnja po NCI-CTCAE v4^a
Prebavila: hudi simptomi (bolečine v trebuhu, huda driska ali pomembna sprememba v številu odvajanj blata, kri v blatu, krvavitev v prebavilih, perforacija v prebavilih)	driska ali kolitis stopnje 3 ali 4
Jetra: močno zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ali skupnega bilirubina ali simptomi hepatotoksičnosti	zvišanje vrednosti AST, ALT ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4
Koža: življenjsko ogrožajoči kožni izpuščaj (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ali toksično epidermalno nekrolizo) ali močno, razširjeno srbenje, ki vpliva na vsakodnevne aktivnosti ali zahteva zdravniško ukrepanje	kožni izpuščaj stopnje 4 ali srbenje stopnje 3
Živčevje: nov pojav ali poslabšanje hude motorične ali senzorične nevropatije	motorična ali senzorična nevropatija stopnje 3 ali 4
Drugi organski sistemi^b: (npr. nefritis, pljučnica, pankreatitis, ne-infektivni miokarditis, sladkorna bolezen)	- imunske pogojene reakcije stopnje 3 ali višje^c - imunske pogojene bolezni oči stopnje 2 ali višje, ki se NE odzivajo na topikalno zdravljenje z imunosupresivi - sladkorna bolezen stopnje 4

^a Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 Terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0").

^b Vse druge neželene učinke, ki so dokazano ali domnevno imunske pogojeni, je treba ovrednotiti po kriterijih CTCAE. Odločitev o ukinitvi zdravljenja z zdravilom YERVOY je treba sprejeti na osnovi resnosti učinka.

^c Pri bolnikih s hudo (stopnja 3 ali 4) endokrinopatijo, ki je nadzorovana s hormonskim nadomestnim zdravljenjem, se zdravljenje lahko nadaljuje.

Preglednica 5B: Kdaj zadržati odmerek zdravila YERVOY v monoterapiji

Pri bolnikih z naslednjimi imunske pogojenimi neželenimi učinki je treba odmerek^a zdravila YERVOY zadržati. Za podrobne smernice za ukrepanje glejte poglavje 4.4.	
<u>Neželeni učinki</u>	Ukrepanje
Prebavila: zmerna driska ali kolitis, ki kljub zdravljenju nista nadzorovana, vztrajata (5–7 dni) ali se ponavljata	1. Zadržite aplikacijo odmerka, dokler se neželeni učinek ne ublaži do stopnje 1 ali

Pri bolnikih z naslednjimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki je treba odmerke^a zdravila YERVOY zadržati. Za podrobne smernice za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Neželeni učinki	Ukrepanje
Jetra: zvišanje vrednosti AST, ALT ali skupnega bilirubina stopnje 2	stopnje 0 (ali vzpostavi izhodiščno stanje). 2. Če se stanje izboljša, nadaljujte z zdravljenjem. ^d 3. Če se stanje ne izboljša, zadržite aplikacijo odmerkov dokler se stanje ne izboljša, nato pa nadaljujte z zdravljenjem. ^d 4. Če se stanje ne izboljša do stopnje 1 ali stopnje 0 ali ne vzpostavi izhodiščno stanje, zdravljenje z zdravilom YERVOY ukinite.
Koža: zmeren do hud (stopnja 3) ^b kožni izpuščaj ali (stopnja 2) razširjeno/intenzivno srbenje ne glede na etiologijo	
Endokrini sistem: hudi neželeni učinki na endokrine žleze, kot sta hipofizitis ali vnetje ščitnice, ki s hormonskim nadomestnim zdravljenjem ali z zdravljenjem z visokimi odmerki imunosupresivov niso ustrezno nadzorovani	
sladkorna bolezen stopnje 3	
Živčevje: zmerna (stopnja 2) ^b nepojasnjena motorična nevropatija, mišična oslabelelost ali senzorična nevropatija (ki traja več kot 4 dni)	
Drugi zmerni neželeni učinki^c	

^a Zmanjšanje odmerka zdravila YERVOY ni priporočljivo.

^b Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 Terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0").

^c Vse neželene učinke na druge organske sisteme, ki se smatrajo za imunsko pogojene, je treba ovrednotiti po kriterijih CTCAE. Odločitev o zadržanju odmerka zdravila YERVOY je treba sprejeti na osnovi resnosti učinka.

^d Do aplikacije vseh 4 odmerkov ali 16 tednov od prvega odmerka, karkoli nastopi prej.

Preglednica 5C: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom ali druge faze zdravljenja (nivolumab v monoterapiji) po kombiniranem zdravljenju

Imunsko pogojeni neželeni učinki	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni pnevmonitis	Pnevmonitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo, se radiografsko ugotovljene nepravilnosti ne izboljšajo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Pnevmonitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni kolitis	Driska ali kolitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Driska ali kolitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis brez HCC	zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ali skupnega bilirubina stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Zvišanje vrednosti AST, ALT ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.

Imunsko pogojeni neželeni učinki	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni hepatitis s HCC	Če je vrednost AST/ALT ob izhodišču v okviru normalnih vrednosti in se poveča na > 3-krat in ≤ 10-krat ZMN ali če je vrednost AST/ALT ob izhodišču > 1-krat in ≤ 3-krat ZMN in se poveča na > 5-krat in ≤ 10-krat ZMN ali če je vrednost AST/ALT ob izhodišču > 3-krat in ≤ 5-krat ZMN in se poveča na > 8-krat in ≤ 10-krat ZMN Vrednost AST/ALT se poveča na > 10-krat ZMN ali celokupni bilirubin se poveča na > 3-krat ZMN	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano. Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 2 ali 3 Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 4	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se vrednost kreatinina ne povrne do izhodiščne vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano. Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojena endokrinopatija	Simptomatski hipotiroidizem, hipertiroidizem ali hipofizitis stopnje 2 ali 3 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 Diabetes stopnje 3 Hipotiroidizem stopnje 4 Hipertiroidizem stopnje 4 Hipofizitis stopnje 4 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 3 ali 4 Diabetes stopnje 4	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi (če je bilo potrebno za zdravljenje simptomov akutnega vnetja) ni končano. Zdravljenje se ob hormonskem nadomestnem zdravljenju lahko nadaljuje^a, dokler ni prisotnih simptomov. Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo	Izpuščaj stopnje 3 Izpuščaj stopnje 4 Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano. Zdravljenje trajno ukinite. Zdravljenje trajno ukinite (glejte poglavje 4.4).

Imunsko pogojeni neželeni učinki	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni miokarditis	Miokarditis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano. ^b
	Miokarditis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnje 3 (prvi pojav)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite.
	Stopnje 4 ali ponovitev stopnje 3, vztrajanje stopnje 2 ali 3 kljub prilagoditvi zdravljenja, nezmožnost zmanjšanja odmerka kortikosteroida na 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan	Zdravljenje trajno ukinite.

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE v4; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0).

^a Priporočila za hormonsko nadomestno zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

^b Pri bolnikih s predhodnim pojavom imunsko pogojenega miokarditisa varnost ponovne uvedbe zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ni znana.

Zdravljenje z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom je treba trajno ukiniti v primeru:

- neželenih učinkov stopnje 4 ali neželenih učinkov stopnje 3, ki se ponovijo,
- neželenih učinkov stopnje 2 ali 3, ki kljub zdravljenju ne minejo.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila, zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenja nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje ali zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila YERVOY v monoterapiji pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Na voljo je zelo malo podatkov. Zdravila YERVOY se pri otrocih, mlajših od 12 let, ne sme uporabljati.

Varnost in učinkovitost zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, razen pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, z melanomom. Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavjih 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2.

Starejši

O razlikah v varnosti in učinkovitosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih z RCC, zdravljenih v prvi liniji, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 5.1). Pri tej skupini bolnikov odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic varnosti in učinkovitosti zdravila YERVOY niso raziskovali. Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter varnosti in učinkovitosti zdravila YERVOY niso raziskovali. Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja vrednosti

aminotransferaze $\geq 5 \times \text{ZNV}$ ali bilirubina $> 3 \times \text{ZNV}$, je treba zdravilo YERVOY uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo YERVOY je namenjeno za intravensko uporabo. Aplikirati ga je treba v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Zdravilo YERVOY se lahko daje intravensko brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredči z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml.

Zdravila YERVOY se ne sme dajati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije.

Pri uporabi zdravila v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija zdravila YERVOY, nato pa še kemoterapija (če je primerno) na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter.

Za navodila glede priprave in ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Vrednotenje statusa PD-L1

Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Vrednotenje statusa MSI/MMR

Pri vrednotenju statusa MSI-H in dMMR tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi povzetke glavnih značilnosti drugih zdravil (SmPC), ki se jih uporablja v kombinaciji. Za dodatne informacije glede opozoril in previdnostnih ukrepov povezanih z zdravljenjem z nivolumabom, upoštevajte SmPC za nivolumab. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji.

Pri kombiniranem zdravljenju so poročali o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Ipilimumab je povezan z vnetnimi neželenimi učinki, ki so posledica povečane ali prekomerne imunske aktivnosti (imunsko pogojeni neželeni učinki), kar je verjetno povezano z mehanizmom njegovega delovanja. Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni ali življenjsko nevarni, lahko prizadenejo prebavila, jetra, kožo, živčevje, endokrine žleze ali druge organske sisteme. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je pojavila med indukcijskim obdobjem zdravljenja, vendar pa so poročali tudi o neželenih učinkih, ki so se pojavili več mesecev po uporabi zadnjega odmerka ipilimumaba. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba drisko, pogostejše odvajanje blata, krvavo blato, zvišane vrednosti testov delovanja jeter, kožni izpuščaj in endokrinopatije obravnavati kot vnetne in povezane z uporabo ipilimumaba. Zgodnje odkritje in ustrezno ukrepanje sta nujna za zmanjšanje pojavnosti življenjsko nevarnih zapletov.

V primeru hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda potrebno zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov z ali brez sočasnega dodatnega zdravljenja z imunosupresivi. V nadaljevanju so opisane za ipilimumab specifične smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z ipilimumabom ali z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka, ki se pojavi kot posledica kombiniranega zdravljenja, uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1 mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje.

Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb.

Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki v prebavilih

Ipilimumab v monoterapiji

Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v prebavilih. V kliničnih preskušanjih so poročali o smrtnih primerih zaradi perforacije v prebavilih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so v klinični študiji 3. faze pri napredovalem (neoperabilnem ali metastatskem) melanomu (MDX010-20, glejte poglavje 5.1) prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, je bil mediani čas do pojava hudih ali usodnih (stopnje 3 do 5) imunsko pogojenih neželenih učinkov v prebavilih 8 tednov (razpon od 5 do 13 tednov) od začetka zdravljenja. Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, je v večini primerov (90 %) prišlo do izboljšanja. Mediani čas od pojava do izboljšanja (definirano kot izboljšanje do blage [stopnja 1] jakosti ali manj ali vzpostavitev izhodiščnega stanja) je bil 4 tedne (razpon od 0,6 do 22 tednov). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov v prebavilih, ki bi lahko kazali na pojav imunsko pogojenega kolitisa ali perforacije v prebavilih. Klinična slika lahko vključuje drisko,

pogostejše odvajanje blata, bolečine v trebuhu ali hematohezijo s povišano telesno temperaturo ali brez. V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofilci. Med obdobjem trženja zdravila so se pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, pojavili primeri okužbe/reaktivacije okužbe s citomegalovirusom. Ob pojavu driske ali kolitisa je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki.

Priporočila za ukrepanje v primeru driske ali kolitisa temeljijo na resnosti simptomov (po klasifikaciji stopenj resnosti NCI-CTCAE v4). Pri bolnikih z blago do zmerno (stopnja 1 ali 2) drisko (povečanje števila odvajanj blata do 6 na dan) ali domnevnim blagim do zmernim kolitisom (npr. bolečine v trebuhu ali kri v blatu) se zdravljenje z ipilimumabom lahko nadaljuje. Priporočljivo je simptomatsko zdravljenje (npr. loperamid, nadomeščanje tekočine) in skrben nadzor. Če se blagi ali zmerni simptomi ponovijo ali vztrajajo 5 do 7 dni, je treba predvideni odmerek ipilimumaba zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi (npr. prednizon 1 mg/kg peroralno enkrat na dan ali ekvivalent). Če se stanje izboljša na stopnjo 0–1 ali vzpostavi izhodiščno stanje, se zdravljenje z ipilimumabom lahko nadaljuje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko (stopnja 3 ali 4) ali kolitisom je treba zdravljenje z ipilimumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2) in nemudoma uvesti sistemsko zdravljenje z visokimi odmerki intravenskih kortikosteroidov (v kliničnih preskušanjih so uporabili metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan). Ko so driska in drugi simptomi pod nadzorom, je treba na osnovi klinične presoje začeti s postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov. V kliničnih preskušanjih sta se pri hitrem zmanjšanju odmerka (v obdobju, krajšem od enega meseca) driska ali kolitis pri posameznih bolnikih ponovila. Bolnike je treba ovrednotiti glede znakov perforacije v prebavilih ali peritonitisa.

Izkušenj iz kliničnih preskušanj z zdravljenjem driske ali kolitisa, ki sta odporna na zdravljenje s kortikosteroidi, je malo. Pri imunsko pogojenem kolitisu, odpornem na zdravljenje s kortikosteroidi, je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z drugim imunosupresivom, poleg zdravljenja s kortikosteroidi, če so izključeni drugi vzroki (vključno z okužbo/reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom, ocenjenega z virusnim testom PCR po biopsiji, in drugo virusno, bakterijsko in parazitsko etiologijo). V kliničnih preskušanjih so dodatno uporabili en sam odmerek infliksimaba (5 mg/kg), če njegova uporaba ni bila kontraindicirana. Infliksimaba se ne sme uporabiti v primeru suma na perforacijo v prebavilih ali sepsu (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za infliksimab).

Imunsko pogojeni kolitis

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudi driski ali kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 4 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom je treba zdravljenje trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 2 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati. Če driska ali kolitis ne mineta, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza

1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudi pljučnici ali bolezni pljučnega intersticija, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe (npr. fokalni vzorci mlečnega stekla, krpasti infiltrati), dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru pljučnice stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru pljučnice stopnje 2 (simptomatska) je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na jetra

Ipilimumab v monoterapiji

Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. V kliničnih preskušanjih so poročali o odpovedi jeter, ki je bila usodna (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so v študiji MDX010-20 prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, so se zmeri do hudi ali smrtni (stopnje 2 do 5) imunsko pogojeni hepatotoksični učinki pojavili od 3 do 9 tednov po začetku zdravljenja. Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, je do izboljšanja prišlo v 0,7 do 2 tednih.

Pred vsako aplikacijo odmerka ipilimumaba je treba ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in bilirubina, saj zgodnje laboratorijske spremembe lahko kažejo na pojav imunsko pogojenega hepatitisa (glejte poglavje 4.2). Vrednosti testov delovanja jeter so lahko povišane brez sočasno klinično izraženih simptomov. Zvišanje vrednosti AST in ALT ali skupnega bilirubina je treba ovrednotiti, da se izključi druge možne vzroke poškodbe jeter, vključno z okužbami, napredovanjem tumorja ali sočasno uporabljenimi zdravili, in jih nadzirati do izboljšanja. Biopsija jeter pri bolnikih z imunsko pogojeno hepatotoksičnostjo je pokazala znake akutnega vnetja (nevtrofilce, limfocite in makrofage).

Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 2 je treba predvideni odmerek ipilimumaba zadržati in nadzirati vrednosti jetrnih testov do izboljšanja. Po izboljšanju se zdravljenje z ipilimumabom lahko nadaljuje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2) in nemudoma uvesti sistemsko zdravljenje z visokimi odmerki intravenskih kortikosteroidov (npr. metilprednizolon 2 mg/kg na dan ali ekvivalent). Pri takšnih bolnikih je treba nadzirati vrednosti jetrnih testov do izboljšanja. Ko simptomi minejo in se vrednosti jetrnih testov izboljšajo ali vrnejo na izhodiščne vrednosti, je treba na osnovi klinične presoje začeti s postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroida. Odmerek je treba zmanjševati v obdobju vsaj enega meseca. V primeru zvišanja vrednosti jetrnih testov v času postopnega zmanjševanja odmerka se odmerek kortikosteroida lahko poveča in upočasní hitrost zmanjševanja odmerka.

Pri bolnikih z znatno zvišanimi vrednostmi jetrnih testov, ki se ne odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi, je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z drugim imunosupresivom, poleg zdravljenja s kortikosteroidom. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih brez odziva na zdravljenje s kortikosteroidi in pri bolnikih, ki so imeli zvišane vrednosti jetrnih testov med zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov in se niso odzvali na povečanje odmerka kortikosteroida, uporabili mofetilmikofenolat (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za mofetilmikofenolat).

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudem hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 2 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati. Če se te laboratorijske vrednosti ne znižajo, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe ipilimumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom previdno pretehtati.

Ipilimumab v monoterapiji

Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih neželenih učinkov na kožo, ki bi lahko bili imunsko pogojeni. Poročali so o redkih primerih toksične epidermalne nekrolizije (TEN) (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. V kliničnih preskušanjih in med uporabo zdravila po njegovem prihodu na trg so poročali tudi o redkih primerih reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (glejte poglavje 4.8).

Za DRESS je značilen izpuščaj z eozinofilijo v povezavi z enim ali več od naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, limfadenopatija, edem obraza in prizadetost notranjih organov (jetra, ledvice, pljuča). DRESS lahko dolgo ostane prikrit in se pojavi šele dva do osem tednov po izpostavljenosti zdravilu.

Z ipilimumabom povzročeni izpuščaj in srbenje sta bila v glavnem blaga ali zmerna (stopnja 1 ali 2) in sta se odzvala na simptomatsko zdravljenje. Pri bolnikih, ki so v študiji MDX010-20 ipilimumab prejemali v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, je bil mediani čas do pojava zmernih do hudih ali usodnih (stopnje 2 do 5) neželenih učinkov za kožo 3 tedne od začetka zdravljenja (razpon od 0,9 do 16 tednov). Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, se je stanje pri večini bolnikov (87 %) izboljšalo, mediani čas od pojava do izboljšanja pa je bil 5 tednov (razpon 0,6 do 29 tednov).

Z ipilimumabom povzročeni izpuščaj ali srbenje je treba zdraviti glede na jakost. Pri bolnikih z blagim do zmernim izpuščajem (stopnja 1 ali 2) se zdravljenje z ipilimumabom lahko nadaljuje ob sočasnem simptomatskem zdravljenju (npr. z antihistaminiki). Pri blagem do zmernem izpuščaju ali blagem srbenju, ki vztraja od 1 do 2 tedna in se z uporabo topikalnih kortikosteroidov ne izboljša, je treba

vesti zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi (npr. prednizon v odmerku 1 mg/kg enkrat na dan ali ekvivalent).

Pri bolnikih s hudim izpuščajem (stopnja 3) je treba naslednji predvideni odmerek ipilimumaba zadržati. Če se začetni simptomi omilijo do blagih (stopnja 1) ali povsem minejo, se zdravljenje z ipilimumabom lahko nadaljuje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zelo hudim (stopnja 4) izpuščajem ali hudim (stopnja 3) srbenjem je treba zdravljenje z ipilimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.2) in nemudoma uvesti sistemsko zdravljenje z visokimi odmerki intravenskih kortikosteroidov (npr. metilprednizolon v odmerku 2 mg/kg/dan). Ko sta izpuščaj in srbenje pod nadzorom, je treba na osnovi klinične presoje začeti odmerek kortikosteroida postopno zmanjševati. Zmanjševanje odmerka mora potekati vsaj en mesec.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudem izpuščaju (glejte poglavje 4.8). V primeru izpuščaja stopnje 3 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati, v primeru izpuščaja stopnje 4 pa zdravljenje ukiniti. V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z visokim odmerkom kortikosteroidov v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava simptomov ali znakov SJS ali TEN je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ukiniti, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Če se med zdravljenjem z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pri bolniku pojavi SJS ali TEN, je zdravljenje priporočljivo trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na živčevje

Ipilimumab v monoterapiji

Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov na živčevje. V kliničnih preskušanjih so poročali o pojavu Guillain-Barréjevega sindroma, ki je bil usoden. Poročali so tudi o pojavu simptomov, podobnih miasteniji gravis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je lahko prisotna mišična oslabeledost, pojavi pa se lahko tudi senzorična nevropatija.

Nepojasnjeno motorično nevropatijo, mišično oslabeledost ali senzorično nevropatijo, ki trajajo več kot 4 dni, je treba ovrednotiti in izključiti nevnetne vzroke, kot so napredovanje bolezni, okužbe, metabolni sindrom in sočasno uporabljena zdravila. Pri bolnikih z zmerno (stopnja 2) nevropatijo (motorična s senzorično ali brez), ki bi lahko bila povezana z ipilimumabom, je treba naslednji predvideni odmerek zdravila zadržati. Če se nevrološki simptomi omilijo do izhodiščnih, se zdravljenje bolnika z ipilimumabom lahko nadaljuje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo (stopnja 3 ali 4) senzorično nevropatijo, ki je domnevno povezana z uporabo ipilimumaba, je treba zdravljenje z ipilimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba zdraviti v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje senzorične nevropatije in nemudoma uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (npr. metilprednizolon 2 mg/kg/dan).

Znake napredovale motorične nevropatije je treba obravnavati kot imunsko pogojene in ustrezno zdraviti. Pri bolnikih s hudo motorično nevropatijo (stopnja 3 ali 4) je treba zdravljenje z ipilimumabom ukiniti ne glede na vzrok (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudem nefritisu in okvari delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 4 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerke kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojena endokrinopatija

Ipilimumab v monoterapiji

Ipilimumab lahko povzroči vnetje organov endokrinega sistema, ki se kažejo kot hipofizitis, hipopituitarizem, insuficienca nadledvične žleze, hipotiroidizem, sladkorna bolezen tipa 1 in diabetična ketoacidoza (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Bolniki imajo lahko nespecifične simptome, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Najpogostejša klinična slika vključuje glavobol in utrujenost. Simptomi lahko vključujejo tudi motnje v vidnem polju, vedenjske spremembe, motnje elektrolitov in hipotenzijo. Pri bolniku je kot vzrok simptomov treba izključiti adrenalno krizo. Kliničnih izkušenj z endokrinopatijami, povezanimi z ipilimumabom, je malo.

Pri bolnikih, ki so v študiji MDX010-20 ipilimumab prejemali v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, so se zmerne do zelo hude (stopnje 2 do 4) imunsko pogojene endokrinopatije pojavile od 7 pa do skoraj 20 tednov po začetku zdravljenja. Imunsko pogojene endokrinopatije, opažene v kliničnih preskušanjih, so se običajno dobro odzvale na imunosupresivno in hormonsko nadomestno zdravljenje.

V primeru pojava katerega koli znaka adrenalne krize, kot so huda dehidracija, hipotenzija ali šok, je priporočljivo nemudoma aplicirati intravenske kortikosteroide z mineralokortikoidno aktivnostjo. Bolnika je treba ovrednotiti glede prisotnosti sepse ali okužb. Če so prisotni znaki insuficience nadledvične žleze, vendar pa bolnik ni v adrenalni krizi, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah, vključno z laboratorijskimi in slikovnimi. Pred uvedbo zdravljenja s kortikosteroidi se lahko ovrednoti laboratorijske rezultate endokrine funkcije. Če slikovne preiskave hipofize ali testi endokrine funkcije niso normalni, je za zdravljenje vnetja prizadete žleze priporočljiva kratkotrajna uporaba visokih odmerkov kortikosteroidov (npr. deksametazon v odmerku 4 mg na vsakih 6 ur ali ekvivalent), naslednji predvideni odmerek ipilimumaba pa je treba zadržati (glejte poglavje 4.2). Trenutno ni znano, če zdravljenje s kortikosteroidi obnovi delovanje žleze. Začeti je treba tudi z ustreznim nadomeščanjem hormonov. Morda bo potrebno dolgotrajno hormonsko nadomestno zdravljenje.

V primeru simptomatske sladkorne bolezni je treba zdravljenje z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem insulina. Nadaljevati je treba s spremljanjem vrednosti sladkorja v krvi, da se zagotovi ustrezno nadomeščanje insulina. V primeru sladkorne bolezni, ki lahko ogrozi življenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom trajno ukiniti.

Ko so simptomi in laboratorijske nepravilnosti nadzorovane in se splošno stanje bolnika očitno izboljša, se lahko zdravljenje z ipilimumabom nadaljuje, odmerek kortikosteroida pa se lahko na osnovi klinične presoje začne postopno zmanjševati. Zmanjševanje odmerka mora potekati vsaj en mesec.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno

adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene.

V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnega hormona. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti antitiroidno zdravljenje. V primeru suma na akutno vnetje ščitnice je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je hormonsko nadomestno zdravljenje ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje ščitnice. V primeru življenja ogrožajočega hipertiroidizma ali hipotiroidizma je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez stopnje 2 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje s fiziološkim nadomeščanjem kortikosteroidov. V primeru hude (stopnja 3) ali življenja ogrožajoče (stopnja 4) insuficience nadledvičnih žlez je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem kortikosteroidov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje nadledvičnih žlez in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega hipofizitisa stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem hormonov. V primeru suma na akutni hipofizitis je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. V primeru življenja ogrožajočega (stopnja 4) hipofizitisa je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem hormonov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega diabetesa je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z insulinom. Za zagotovitev, da je zdravljenje z insulinom ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati vrednosti krvnega sladkorja. V primeru življenja ogrožajočega diabetesa je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti.

Infuzijska reakcija

Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom

V kliničnih preskušanjih ipilimumaba ali ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom so poročali o pojavu hudih infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava hude ali življenja ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje ipilimumaba ali ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolniki z blago ali zmerno infuzijsko reakcijo se lahko zdravijo z ipilimumabom ali ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, vendar pa jih je med infundiranjem treba skrbno nadzirati, za preprečevanje infuzijskih reakcij pa uporabiti premedikacijo v skladu z lokalnimi smernicami.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Ipilimumab v monoterapiji

V študiji MDX010-20 so pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg kot monoterapija, poročali o naslednjih, domnevno imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, eozinofiliji, zvišanju vrednosti lipaze in glomerulonefritisu. Razen tega pa so pri bolnikih, ki so se v študiji MDX010-20 zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji s peptidnim cepivom gp100, poročali še o iritisu, hemolitični anemiji, zvišanju vrednosti amilaze, odpovedi več organov in pljučnici. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Če so ti učinki hudi (stopnja 3 ali 4), jih bo morda treba nemudoma zdraviti z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov in prekiniti zdravljenje z ipilimumabom (glejte poglavje 4.2). Pri z ipilimumabom povzročenem uveitisu, iritisu, seroznem odstopu mrežnice ali episkleritisu bo morda indicirana topikalna uporaba kortikosteroidov v obliki kapljic za oko. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida.

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z ipilimumabom, poročali o zavrnitvi presadkov solidnih organov. Zdravljenje z ipilimumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z ipilimumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa.

Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z zaviralcem PD-1 ali PD-L1

Hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH) so opazili pri zdravljenju z ipilimumabom v monoterapiji in ipilimumabom v kombinaciji z zaviralcem PD-1 ali PD-L1 (vključno z nivolumabom). Pri zdravljenju z ipilimumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z zaviralcem PD-1 ali PD-L1 je potrebna previdnost. Če je HLH potrjena, je treba zdravljenje z ipilimumabom ali ipilimumabom v kombinaciji z zaviralcem PD-1 ali PD-L1 prekiniti in uvesti zdravljenje za HLH.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom v različnih odmerkih in pri različnih vrstah tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rabdomioliza in mielitis. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa (glejte poglavje 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti.

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so poročali o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava znakov in simptomov toksičnosti za mišice je treba bolnika skrbno nadzirati in ga brez odlašanja napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Na osnovi resnosti toksičnosti za mišice je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2) in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri diagnostiki miokarditisa je potrebna velika mera previdnosti. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V primeru suma na miokarditis je treba

takoj uvesti zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan), se nemudoma posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostične preiskave v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Če se diagnoza miokarditisa potrdi, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Melanom

Bolniki z očesnim melanomom, s primarnim melanomom v osrednjem živčevju in z aktivnimi zasevki v možganih niso bili vključeni v preskušanje MDX010-20 (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z očesnim melanomom niso bili vključeni v klinično preskušanje CA184-169. Bolniki z zasevki v možganih pa so bili vključeni v to študijo, če niso imeli nevroloških simptomov, povezanih z metastatskimi spremembami v možganih in niso potrebovali ali prejeli sistemskega kortikosteroidnega zdravljenja v 10 dneh pred začetkom zdravljenja z ipilimumabom (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z očesnim melanomom, bolniki z aktivnimi zasevki v možganih in bolniki, ki so se predhodno zdravili z ipilimumabom, niso bili vključeni v pediatrično preskušanje CA184070 (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z očesnim melanomom, bolniki z aktivnimi zasevki v možganih in bolniki, ki so se predhodno zdravili s CTLA-4, PD-1, PD-L1 ali CD137 tarčnimi zdravili, niso bili vključeni v pediatrično preskušanje-CA184178 (glejte poglavje 5.1).

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 , aktivnimi zasevki v možganih ali avtoimunsko boleznijo ter bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom izključili. Bolnike z očesnim/uvealnim melanomom so izključili iz kliničnih preskušanj pri melanomu. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri bolnikih z visoko ekspresijo PD-L1 tumorja ($\text{PD-L1} \geq 1\%$) je bilo izboljšanje celokupnega preživetja pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom podobno kot pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji. Pred uvedbo kombiniranega zdravljenja mora zdravnik skrbno ovrednotiti posameznega bolnika in lastnosti tumorja, pri čemer mora upoštevati znane koristi in toksične učinke kombinacije v primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom pri bolnikih z melanomom s hitro napredujočo obliko bolezni

Pri bolnikih s hitro napredujočo obliko bolezni je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnen nastop učinka ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (glejte poglavje 5.1).

Karcinom ledvičnih celic

Bolnike z anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nedrobnocelični pljučni rak

Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, aktivnimi (nezdravljenimi) zasevki v možganih, ki so se predhodno sistemsko zdravili zaradi napredovale bolezni, in bolnike s senzitacijskimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK so iz ključnega preskušanja pri prvi liniji zdravljenja NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri starejših bolnikih (starih ≥ 75 let) je na voljo le malo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Maligni mezoteliom plevre

Bolnike s primitivnim mezoteliomom peritoneja, perikarda, testisov ali vaginalne tunike, z boleznijo pljučnega intersticija, aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in zasevki v možganih (razen v primeru njihove kirurške odstranitve ali zdravljenja s stereotaksično radioterapijo ter brez njihovega pojava v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo) so iz ključnega preskušanja prve linije zdravljenja malignega mezotelioma plevre izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 , aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnega preskušanja pri metastatskem raku debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 , bolnike z anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz kliničnega preskušanja pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

V preskušanju pri prvi liniji zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika so pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom v 4 mesecih poročali o večjem številu smrtnih izidov kot pri uporabi kemoterapije. Zdravniki morajo pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih s slabimi prognozičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo upoštevati zakasneli nastop učinka ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (glejte poglavje 5.1).

Hepatocelularni karcinom

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2 , predhodno presaditvijo jeter, jetrno boleznijo stopnje C po Child-Pughu, anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri HCC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri bolnikih s HCC stopnje B po Child-Pughu je na voljo le malo podatkov. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba ipilimumab v kombinaciji z

nivolumabom, ki mu sledi nivolumab v monoterapiji, pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in po skrbnem ovrednotenju razmerja med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje HCC so v 6 mesecih poročali o večjem številu smrtnih izidov kot pri uporabi lenvatiniba ali sorafeniba. Večje tveganje za smrt je mogoče povezati s slabimi prognostičnimi dejavniki. Pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki je treba upoštevati to tveganje pred uvedbo zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom.

Bolniki z avtoimunsko boleznijo

Bolniki s predhodno avtoimunsko boleznijo (razen vitiliga in ustrezno nadzorovanega endokrinega primanjkljaja, kot je hipotiroidizem), vključno z bolniki, ki zaradi že obstoječih avtoimunskih bolezni ali po presaditvi organa potrebujejo sistemsko zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, v kliničnih preskušanjih niso bili ovrednoteni. Ipilimumab je potenciator limfocitov T, ki omogočajo imunski odziv (glejte poglavje 5.1), in lahko vpliva na imunosupresivno zdravljenje, kar lahko povzroči poslabšanje osnovne bolezni ali poveča tveganje za zavrnitev presadka. Pri bolnikih s hudimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, kjer bi nadaljnja imunska aktivacija lahko ogrozila življenje bolnika, se je uporabi ipilimumaba treba izogibati. Pri drugih bolnikih s predhodno avtoimunsko boleznijo pa je ipilimumab treba uporabljati previdno, po skrbni presoji možnih tveganj in koristi pri vsakem bolniku posebej.

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija na 10 ml vialo oziroma 92 mg na 40 ml vialo, kar je enako 1,15 % oziroma 4,60 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Sočasna uporaba z vemurafenibom

V preskušanju 1. faze so pri sočasni uporabi ipilimumaba (3 mg/kg) in vemurafeniba (960 mg dvakrat na dan ali 720 mg dvakrat na dan) poročali o asimptomatskem zvišanju vrednosti aminotransferaz (ALT/AST > 5 × ZNV) in bilirubina (skupni bilirubin > 3 × ZNV) stopnje 3. Na osnovi teh preliminarnih podatkov sočasna uporaba ipilimumaba in vemurafeniba ni priporočljiva.

Zaporedna uporaba z vemurafenibom

V preskušanju 2. faze so pri zaporednem zdravljenju z vemurafenibom, ki mu je sledil ipilimumab v odmerku 10 mg/kg, pri bolnikih z metastatskim melanomom z mutacijo BRAF, ugotovili večjo pojavnost neželenih učinkov na kožo stopnje 3+ kot pri uporabi ipilimumaba samega. Pri uporabi ipilimumaba po predhodni uporabi vemurafeniba je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, je na voljo malo podatkov o varnosti uporabe ipilimumaba, podatki o dolgoročni varnosti pa niso na voljo.

Pri otrocih, mlajših od 12 let, je na voljo zelo malo podatkov. Pri otrocih, mlajših od 12 let, se ipilimumaba zato ne sme uporabljati.

Pred uvedbo zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, morajo zdravniki skrbno ovrednotiti posameznega bolnika, pri čemer morajo upoštevati omejenost razpoložljivih podatkov, opažene koristi in toksičnost ipilimumaba v monoterapiji pri pediatrični populaciji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ipilimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se ne presnavlja z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi.

Pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim napredujočim melanomom je bila izvedena študija medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. V študiji, v kateri so bolniki prejeli ipilimumab sam ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki (dakarbazin ali paklitaksel/karboplatin), so vrednotili interakcije z izoencimi CYP (predvsem CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 in CYP3A4). Med ipilimumabom in paklitakselom/karboplatinom, dakarbazinom ali njegovim presnovkom 5-aminoimidazol-4-karboksamidom (AIC) niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Druge oblike interakcij

Kortikosteroidi

Uporabi sistemskih kortikosteroidov v izhodišču, pred začetkom zdravljenja z ipilimumabom, se je treba izogibati, saj lahko vplivajo na farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost ipilimumaba. Sistemske kortikosteroide in druga imunosupresivna zdravila pa se lahko uporablja po začetku zdravljenja z ipilimumabom za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov. Kaže, da uporaba sistemskih kortikosteroidov po začetku zdravljenja z ipilimumabom, ne vpliva na učinkovitost ipilimumaba.

Antikoagulant

Znano je, da se pri uporabi antikoagulantov poveča tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve. Ker je gastrointestinalna krvavitev tudi neželeni učinek ipilimumaba (glejte poglavje 4.8), je treba bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z antikoagulant, skrbno nadzirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ipilimumaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Humani IgG1 prehaja preko placentarne bariere. Možno tveganje za razvijajoči se plod ni znano. Zdravila YERVOY ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje.

Dojenje

Pri opicah cynomolgus, ki so ipilimumab prejemale med brejostjo, se je le-ta v zelo majhnih količinah izločal v mleko. Ni znano, ali se ipilimumab izloča v materino mleko. Izločanje IgG v materino mleko je na splošno majhno, prav tako je majhna biološka uporabnost IgG po zaužitju. Pri dojenem novorojencu/otroku sicer ne pričakujemo pomembnejše sistemske izpostavljenosti ali kakršnihkoli učinkov. Ker obstaja možnost za pojav neželenih učinkov pri dojenem otroku, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom YERVOY, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije, ki bi ovrednotile vpliv ipilimumaba na plodnost, niso bile izvedene. Učinek ipilimumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo YERVOY ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ker obstaja možnost za pojav neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da ipilimumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Ipilimumab v monoterapiji (glejte poglavje 4.2)

a. Povzetek profila varnosti

V kliničnem programu, s katerim so vrednotili uporabo različnih odmerkov ipilimumaba pri različnih tipih tumorjev, je ipilimumab prejelo približno 10 000 bolnikov. Če ni navedeno drugače, se podatki v nadaljevanju nanašajo na uporabo ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg v kliničnih preskušanjih uporabe zdravila pri melanomu. Mediano število odmerkov, ki so jih bolniki prejeli v študiji 3. faze MDX010-20 (glejte poglavje 5.1), je 4 odmerki (razpon od 1 do 4).

Uporaba ipilimumaba je bila najpogostejše povezana s pojavom neželenih učinkov zaradi povečane ali prekomerne imunske aktivnosti. Večina teh neželenih učinkov, vključno z resnimi neželenimi učinki, je minila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prekinitvi zdravljenja z ipilimumabom (za ukrepanje v primeru pojava imunske pogojenih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so v študiji MDX010-20 prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, so najpogostejše ($\geq 10\%$ bolnikov) poročali o naslednjih neželenih učinkih: driski, izpuščaju, srbenju, utrujenosti, slabosti, bruhanju, zmanjšanju apetita in bolečinah v trebuhu. Večinoma so bili blagi do zmerni (stopnja 1 ali 2). Zaradi pojava neželenih učinkov je bilo zdravljenje z *ipilimumabom* prekinjeno pri 10 % bolnikov.

b. Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z napredujočim melanomom, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg ($n = 767$), ter neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, so prikazani v preglednici 6.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Delež imunske pogojenih neželenih učinkov pri HLA-A2*0201 pozitivnih bolnikih, ki so v študiji MDX010-20 prejeli ipilimumab, je bil podoben deležu v celotnem kliničnem programu.

Pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo (združeni podatki iz kliničnih preskušanj 2. in 3. faze [$N = 75$; zdravljeni]), pri predhodno nezdravljenih bolnikih (podatki iz dveh retrospektivnih opazovalnih študij [$N = 273$ in $N = 157$]) in v študiji CA184-169 ($N = 362$) je bil varnostni profil ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg podoben kot pri bolnikih s predhodno zdravljenim napredujočim melanomom.

Pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim melanomom, ki so bili vključeni v multinacionalno, prospektivno opazovalno študijo CA184143 ($N = 1151$) in so se zdravili z ipilimumabom (3 mg/kg, najmanj 3 leta spremljanja), je bil varnostni profil podoben profilu, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega melanoma.

Preglednica 6: Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg^a

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	sepsa ^b , okužba sečil, okužba dihal
Občasni	septični šok ^b , pljučnica
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti	bolečina zaradi raka
Občasni	paraneoplastični sindrom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	anemija, limfopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Občasni	hemolitična anemija ^b , eozinofilija
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza ^e
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	preobčutljivost
Zelo redki	anafilaktična reakcija
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa ^e
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	hipopituitarizem (vključno s hipofizitisom) ^c , hipotiroidizem ^c
Občasni	insuficienca nadledvične žleze ^c , sekundarna insuficienca skorje nadledvične žleze ^d hipertiroidizem ^c , hipogonadizem
Redki	avtoimunska vnetje ščitnice ^d , vnetje ščitnice ^d
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita
Pogosti	dehidracija, hipokaliemija, zmanjšanje telesne mase, hiponatriemija
Občasni	alkaloza, hipofosfatemija, sindrom tumorske lize, hipokalcemija ^d
Redki	sladkorna bolezen tipa 1 (vključno z diabetično ketoacidozo) ^h
Psihiatrične motnje	
Pogosti	zmedenost, depresija
Občasni	spremembe duševnega stanja, zmanjšanje libida
Bolezni živčevja	
Pogosti	periferna senzorična nevropatija, omotica, glavobol, letargija, nevropatija možganskih živcev, možganski edem, periferna nevropatija
Občasni	Guillain-Barréjev sindrom ^{b,c} , meningitis (aseptični), avtoimunska nevropatija osrednjega živčevja (encefalitis) ^d , sinkopa, ataksija, tremor, mioklonus, disartrijska
Redki	miastenija gravis ^d
Neznana pogostnost	mielitis
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, bolečina v očesu
Občasni	uveitis ^c , krvavitve v steklovino, iritis ^c , očesni edem ^d , blefaritis ^d , zmanjšanje ostrine vida, občutek tujka v očesu, konjunktivitis
Redki	Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom ^e , serozni odstop mrežnice
Srčne bolezni	
Pogosti	aritmija, atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija, zardevanje, vročinski oblivi
Občasni	vaskulitis, angiopatija ^b , periferna ishemija, ortostatska hipotenzija
Redki	temporalni arteritis ^d

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	dispneja, kašelj, alergijski rinitis
Občasni	odpoved dihanja, sindrom akutne dihalne stiske ^b , infiltracija pljuč, pljučni edem, pljučnica
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska ^c , bruhanje, slabost, zaprtje, bolečine v trebuhu
Pogosti	gastrointestinalna krvavitev, kolitis ^{b,c} , gastroezofagealni refluks, vnetje sluznic ^d , gastroenteritis, stomatitis
Občasni	perforacija v prebavilih ^{b,c} , perforacija debelega črevesa ^{b,c} , perforacija črevesa ^{b,c} , peritonitis ^b , divertikulitis, pankreatitis, enterokolitis, želodčna razjeda, razjeda debelega črevesa, ezofagitis, ileus ^d , proktitis ^d
Redki	eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	nenormalno delovanje jeter
Občasni	odpoved jeter ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalija, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj ^c , srbenje ^c
Pogosti	dermatitis, rdečina, vitiligo, urtikarija, ekcem ^d , alopecija, nočno znojenje, suha koža
Občasni	toksična epidermalna nekroliza ^{b,c} , levkocitoklastični vaskulitis, luščenje kože, spremembe barve las ^d
Redki	multiformni eritem ^d , psoriaza ^d , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^d
Neznana pogostnost	pemfigoid
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ^f
Pogosti	artralgija, mialgija, mišični krči, artritis
Občasni	revmatična polimialgija, miozitis ^d , mišična šibkost ^d
Redki	polimiozitis ^d
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved ledvic ^b
Občasni	glomerulonefritis ^c , avtoimunski nefritis ^d , renalna tubularna acidoza, hematurija ^d , neinfektivni cistitis ^g , proteinurija ^d
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni	amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, edem, bolečina
Pogosti	mrzlica, astenija, gripi podobna bolezen ^d
Občasni	odpoved več organov ^{b,c} , sindrom sistemskega vnetnega odziva ^d , infuzijske reakcije
Preiskave	
Pogosti	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze ^c , zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze ^c , zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^d , zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, zvišanje vrednosti lipaze ^c
Občasni	zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze ^d , zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti tiotropina, zmanjšanje vrednosti kortizola v krvi, zmanjšanje vrednosti kortikotropina v krvi, zvišanje vrednosti amilaze v krvi ^c , pozitivna protijedrna protitelesa ^d , zmanjšanje vrednosti testosterona v krvi
Redki	znižanje vrednosti tiotropina v krvi ^d , znižanje vrednosti tiroksina ^d , nenormalne vrednosti prolaktina v krvi ^d

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici 6, morda niso le posledica uporabe ipilimumaba, lahko so tudi posledica osnovne bolezni.

^a Pogostnost temelji na združenih podatkih iz 9 kliničnih preskušanj, ki so raziskovala uporabo ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg pri bolnikih z melanomom.

^b Vključno s smrtnimi izidi.

- ^c Dodatne informacije o teh potencialno vnetnih neželenih učinkih so na voljo v poglavju »Opis izbranih neželenih učinkov« in v poglavju 4.4. Podatki v teh poglavjih se v glavnem nanašajo na izkušnje iz študije 3. faze, MDX010-20.
- ^d Za določitev pogostnosti so upoštevani tudi podatki pridobljeni izven obsega 9 dokončanih kliničnih preskušanj pri melanomu.
- ^e Neželeni učinki po prihodu zdravila na trg (glejte tudi poglavje 4.4).
- ^f Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki obsega bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.
- ^g Poročila iz kliničnih preskušanj in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.
- ^h Sladkorna bolezen tipa 1, ki je lahko povezana z diabetično ketoacidozo.

Pri bolnikih, ki so ipilimumab v kliničnih preskušanjih pri melanomu prejemali v drugih odmerkih (bodisi manjših bodisi večjih od 3 mg/kg), so poročali še o dodatnih neželenih učinkih, ki v preglednici 6 niso navedeni. Pogostnost teh dodatnih neželenih učinkov je bila manjša od 1 %, razen če je navedeno drugače: meningizem, miokarditis, perikardialni izliv, kardiomiopatija, avtoimunski hepatitis, nodozni eritem, avtoimunski pankreatitis, hiperpituitarizem, hipoparatiroidizem, infekcijski peritonitis, episkleritis, skleritis, Raynaudov fenomen, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, sindrom sproščanja citokinov, sarkoidoza, znižanje vrednosti gonadotropina v krvi, levkopenija, policitemija, limfocitoza, vnetje očesnih mišic in nevrosenzorična naglušnost.

Celoten varnostni profil ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg je bil v kliničnem preskušanju CA184-169 (N = 362) skladen z varnostnim profilom ipilimumaba pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi napredovalega melanoma.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2)

a. Povzetek profila varnosti

Pri uporabi kombiniranega zdravljenja z ipilimumabom pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC za druga zdravila. Za dodatne informacije o varnostnem profilu drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z ipilimumabom, preberite ustrezni SmPC.

Zbrani podatki uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje) pri zdravljenju različnih vrst tumorjev (n = 2626) z najkrajšim obdobjem spremljanja v razponu od 6 do 47 mesecev kažejo, da so bili najpogostejši neželeni učinki ($\geq 10\%$) naslednji: utrujenost (47 %), driska (35 %), izpuščaj (37 %), navzea (27 %), srbenje (29 %), mišično-skeletna bolečina (26 %), zvišana telesna temperatura (23 %), zmanjšanje apetita (22 %), kašelj (21 %), bolečina v trebuhu (18 %), bruhanje (18 %), zaprtje (18 %), artralgijska bolečina (18 %), dispneja (17 %), hipotiroidizem (16 %), glavobol (15 %), okužba zgornjih dihal (13 %), edem (13 %) in omotica (10 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje) znašala 66 %, pri čemer se je 1,0 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končalo s smrtjo. Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, so o utrujenosti (62 %), izpuščaju (57 %), driski (52 %), navzei (42 %), srbenju (40 %), zvišani telesni temperaturi (36 %) in glavobolu (26 %) poročali $\geq 10\%$ višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje). Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg in kemoterapijo za NSCLC, so o anemiji (32 %) in nevtropeniji (15 %) poročali $\geq 10\%$ višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje).

b. Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so v preglednici 7 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje) (n = 2626), in podatkov iz obdobja trženja. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z drugimi zdravili

	Kombinacija z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje)
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica, bronhitis, konjunktivitis
Redki	aseptični meningitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija ^{b,i} , trombocitopenija ^b , levkopenija ^b , limfopenija ^b , nevtropenija ^b
Pogosti	eozinofilija
Občasni	febrilna nevtropenija
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov), preobčutljivost
Redki	sarkoidoza
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa ^f
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem, tiroiditis, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis, hipopituitarizem, diabetes
Občasni	diabetična ketoacidoza
Redki	hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija ^b , hipoglikemija ^b
Pogosti	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, zmanjšanje telesne mase
Občasni	metabolična acidoza
Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize ^g
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica, periferna nevropatija
Občasni	polinevropatija, pareza peronealnega živca, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), encefalitis, miastenija gravis
Redki	Guillain-Barréjev sindrom, nevritis, mielitis (vključno s transverznim mielitisom)
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, suhe oči
Občasni	uveitis, episkleritis
Redki	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, serozni odstop mrežnice
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija, atrijska fibrilacija
Občasni	miokarditis ^a , aritmija (vključno z ventrikularno aritmijo) ^a , bradikardija
Neznana pogostnost	bolezni perikardija ^h
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija

	Kombinacija z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj, dispneja
Pogosti	pnevmonitis ^a , pljučna embolija ^a , plevralni izliv
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje
Pogosti	kolitis ^a , pankreatitis, stomatitis, gastritis, suha usta
Občasni	duodenitis
Redki	predrtje črevesa ^a , eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj ^c , srbenje
Pogosti	alopecija, vitiligo, urtikarija, suha koža, eritem
Občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, psoriza, druge bolezni iz skupine lihen ^j
Redki	toksična epidermalna nekroliza ^{a,d} , sklerozni lihen
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ^e , artralgijska
Pogosti	mišični krči, mišična šibkost, artritis
Občasni	revmatična polimialgija, miopatija, miozitis (vključno s polimiozitisom) ^a
Redki	spondilartropatija, Sjogrenov sindrom, rabdomioliza ^a
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) ^a
Občasni	tubulointersticijski nefritis, nefritis
Redki	neinfektivni cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom)
Pogosti	bolečina v prsnem košu, bolečina, mrzlica
Preiskave	
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze ^b , zvišanje vrednosti AST ^b , zvišanje vrednosti ALT ^b , zvišanje vrednosti skupnega bilirubina ^b , zvišanje vrednosti kreatinina ^b , zvišanje vrednosti amilaze ^b , zvišanje vrednosti lipaze ^b , hiponatriemija ^b , hiperkaliemija ^b , hipokaliemija ^b , hiperkalciemija ^b , hipokalciemija ^b
Pogosti	hipernatriemija ^b , hipermagneziemija ^b , zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona, zvišanje vrednosti gama-glutamyltransferaze

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 7, morda niso le posledica uporabe ipilimumaba samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, lahko so tudi posledica osnovne bolezni ali sočasno uporabljenega zdravila.

^a V končanih študijah ali študijah, ki še potekajo, so poročali o smrtnih izidih.

^b Pogostnost laboratorijskih izrazov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti" v nadaljevanju.

^c Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritemski izpuščaj, srbeči izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, papuloskvamozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopični dermatitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, psoriziformni dermatitis, medikamentni izpuščaj, nodularni izpuščaj in pemfigoid.

^d Poročila tudi iz študij izven kumulativnega nabora podatkov. Pogostnost temelji na podatkih iz programa razširjene uporabe.

^e Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, interkostalno mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.

^f Neželeni učinek v obdobju trženja zdravila (glejte tudi poglavje 4.4).

- ^g Poročila iz kliničnih preskušanj in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.
- ^h Bolezni perikardija je sestavljen izraz, ki vključuje vnetje perikardija, perikardialni izliv, tamponado srca in Dresslerjev sindrom.
- ⁱ Anemija je sestavljen izraz, ki med drugimi vzroki vključuje hemolitično anemijo in avtoimunske anemije, znižanje vrednosti hemoglobina, anemijo zaradi pomanjkanja železa in zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.
- ^j Bolezni iz skupine lihen je sestavljen izraz, ki vključuje lihenoidno keratozo in lihen planus.

Opis izbranih neželenih učinkov

Razen kjer ni posebej navedeno, podatki o monoterapiji z ipilimumabom temeljijo na bolnikih, ki so v študiji 3. faze pri napredovalem (neoperabilnem ali metastatskem) melanomu (MDX010-20, glejte poglavje 5.1) ipilimumab prejemali v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo (n = 131) ali pa so ipilimumab v odmerku 3 mg/kg prejemali v kombinaciji z gp100 (n = 380).

Uporaba ipilimumaba v kombinaciji je bila povezana s pojavom imunske pogojenih neželenih učinkov. Imunske pogojeni neželeni učinki so pri ustreznem zdravljenju v večini primerov izzveneli. Zdravljenje je bilo na splošno treba trajno ukiniti pri večjem deležu bolnikov, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji. V preglednici 8 so predstavljeni deleži bolnikov z imunske pogojenimi neželenimi učinki, pri katerih je bilo zdravljenje trajno ukinjeno. V preglednici 8 so predstavljeni tudi deleži bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek in so potrebovali velike odmerke kortikosteroidov (odmerki, ki ustrezajo vsaj 40 mg prednizona dnevno). Smernice za ukrepanje v primeru pojava teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 8: Imunske pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja ali so zahtevali zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov

	Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje) %
Imunske pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja	
pnevmonitis	2,1
kolitis	6
hepatitis	5
nefritis in okvara delovanja ledvic	1,1
endokrinopatije	2,2
koža	1,0
preobčutljivost/infuzijska reakcija	0,3
Imunske pogojeni neželeni učinki, ki so zahtevali zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov^{a,b}	
pnevmonitis	59
kolitis	32
hepatitis	39
nefritis in okvara delovanja ledvic	27
endokrinopatije	18
koža	8
preobčutljivost/infuzijska reakcija	18

^a odmerki, ki ustrezajo vsaj 40 mg prednizona dnevno

^b pogostnost temelji na številu bolnikov, pri katerih se je pojavil imunske pogojeni neželeni učinek

Imunske pogojeni neželeni učinki v prebavilih

Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunske pogojenih neželenih učinkov v prebavilih. O smrtnih izidih zaradi perforacije v prebavilih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so ipilimumab v odmerku 3 mg/kg prejemali v kombinaciji z gp100.

V skupini, ki je ipilimumab v odmerku 3 mg/kg prejela kot monoterapijo, so o driski vseh jakosti poročali pri 27 % bolnikov, o kolitisu vseh jakosti pa pri 8 % bolnikov. Pogostnost hude driske (stopnja 3 ali 4) in hudega kolitisa (stopnja 3 ali 4) je bila pri obeh 5 %. Mediani čas do pojava hudih ali smrtnih (stopnje 3 do 5) imunsko pogojenih neželenih učinkov na prebavila je bila 8 tednov (razpon od 5 do 13 tednov) od začetka zdravljenja. Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, je v večini primerov (90 %) prišlo do izboljšanja (definirano kot izboljšanje do blage [stopnja 1] jakosti ali manj ali vzpostavitev izhodiščnega stanja). Mediani čas od pojava do izboljšanja je bil 4 tedne (razpon od 0,6 do 22 tednov). V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofilci.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost driske ali kolitisa znašala 26,0 % (682/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 8,1 % (212/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 6,4 % (167/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,4 meseca (razpon: 0,0–48,9). Do izboljšanja je prišlo pri 618 bolnikih (91 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 2,9 tedna (razpon: 0,1–170,0⁺). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, je pojavnost driske ali kolitisa znašala 46,7 %, vključno s stopnjo 2 (13,6 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (0,4 %).

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 6,0 % (157/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,0 % (78/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,0 % (27/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,3 % (8/2626) bolnikov. Štirje bolniki (0,2 %) so imeli smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,7 meseca (razpon: 0,1–56,8). Do izboljšanja je prišlo pri 129 bolnikih (82,2 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 6,1 tedna (razpon: 0,1⁺–149,3⁺).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na jetra

Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. O usodni odpovedi jeter so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so ipilimumab v odmerku 3 mg/kg prejeli kot monoterapijo.

O zvišanju vrednosti AST vseh jakosti so poročali pri 1 % bolnikov, o zvišanju vrednosti ALT vseh jakosti pa pri 2 % bolnikov. O hudem zvišanju (stopnja 3 ali 4) vrednosti AST ali ALT niso poročali. Zmerni do hudi ali usodni (stopnje 2 do 5) imunsko pogojeni toksični učinki za jetra so se pojavili od 3 do 9 tednov po začetku zdravljenja. Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, je čas do izboljšanja znašal od 0,7 do 2 tedna. V kliničnih preskušanjih je biopsija jeter pri bolnikih z imunsko pogojenimi hepatotoksičnimi učinki pokazala znake akutnega vnetja (nevtrofilce, limfocite in makrofage).

Pri bolnikih, ki so ipilimumab prejeli v odmerku, večjem od priporočenega, v kombinaciji z dakarbazinom, so se imunsko pogojeni toksični učinki za jetra pojavili pogosteje kot pri bolnikih, ki so ipilimumab prejeli v odmerku 3 mg/kg v obliki monoterapije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 21,2 % (556/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,0 % (132/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 8,3 % (218/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 1,3 % (34/2626) bolnikov. Sedem bolnikov (0,3 %) je imelo smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,5 meseca (razpon: 0,0–36,6). Do izboljšanja je prišlo pri 482 bolnikih (87,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–175,9⁺). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 30,1 %, vključno s stopnjo 2 (6,9 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (1,8 %). Pri bolnikih s HCC, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, je

pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 34,3 %, vključno s stopnjo 2 (8,4 %), stopnjo 3 (14,2 %) in stopnjo 4 (2,7 %).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih neželenih učinkov na kožo, ki bi lahko bili imunsko pogojeni. O usodni toksični epidermalni nekrolizi (vključno s SJS) so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so ipilimumab prejeli v kombinaciji z gp100 (glejte poglavje 5.1). V kliničnih študijah in med uporabo ipilimumaba po njegovem prihodu na trg so poročali o redkih primerih reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Pri uporabi zdravila po prihodu na trg so poročali o slučajnih primerih pemfigoida.

V skupini, ki je prejela ipilimumab v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, so o pojavu kožnega izpuščaja in srbenja vseh jakosti poročali pri 26 % bolnikov. Z ipilimumabom povzročeni izpuščaj in srbenje sta bila v glavnem blaga (stopnja 1) ali zmerna (stopnja 2) in sta se odzvala na simptomatsko zdravljenje. Mediana vrednost časa do pojava zmernih do hudih ali usodnih (stopnje 2 do 5) neželenih učinkov na koži je bila 3 tedne od začetka zdravljenja (razpon od 0,9 do 16 tednov). Po ukrepanju v skladu s smernicami, določenimi s protokolom, se je stanje pri večini bolnikov (87 %) izboljšalo, mediana vrednost časa od pojava do izboljšanja je bila 5 tednov (razpon 0,6 do 29 tednov).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost izpuščaja znašala 46,1 % (1210/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 14,3 % (375/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 4,6 % (120/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,1 % (3/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa je znašala 0,7 meseca (razpon: 0,0–33,8). Do izboljšanja je prišlo pri 843 bolnikih (70 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 12,1 tedna (razpon: 0,1–268,7⁺). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, je pojavnost izpuščaja znašala 65,2 %, vključno s stopnjo 2 (20,3 %) in stopnjo 3 (7,8 %).

Imunsko pogojeni nevrološki učinki

Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih nevroloških učinkov. O pojavu usodnega Guillain-Barréjevega sindroma so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z gp100. Pri manj kot 1 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih ipilimumab prejeli v višjih odmerkih, so poročali tudi o pojavu simptomov, podobnih miasteniji gravis.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 5,4 % (141/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,0 % (52/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 0,8 % (21/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 0,4 % (11/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,6 meseca (razpon: 0,0–34,8). Do izboljšanja je prišlo pri 110 bolnikih (78,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–172,1⁺).

Imunsko pogojena endokrinopatija

V skupini, ki je ipilimumab prejela v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, so pri 4 % bolnikov poročali o pojavu hipopituitarizma vseh jakosti. O insuficienci nadledvične žleze, hipertiroidizmu in hipotiroidizmu vseh jakosti so poročali pri 2 % bolnikov. O hudem (stopnja 3 ali 4) hipopituitarizmu so poročali pri 3 % bolnikov. Zmerne ali hude (stopnje 2 do 4) imunsko pogojene endokrinopatije so se pojavile od 7 pa do skoraj 20 tednov po začetku zdravljenja. Imunsko pogojene endokrinopatije, opažene v kliničnih preskušanjih, so se običajno dobro odzvale na hormonsko nadomestno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost bolezni ščitnice znašala 23,2 % (608/2626). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 12,7 % (333/2626) bolnikov, o boleznih ščitnice stopnje 3 pa pri 1,0 % (27/2626) bolnikov. O hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 2 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 3 pa pri 1,5 % (40/2626) bolnikov. O

hipopituitarizmu stopnje 2 so poročali pri 0,6 % (16/2626) bolnikov, o hipopituitarizmu stopnje 3 pa pri 0,5 % (13/2626) bolnikov. O insuficienci nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco, akutno adrenokortikalno insuficienco, zmanjšanjem vrednosti kortikotropina v krvi in imunsko pogojeno insuficienco nadledvičnih žlez) stopnje 2 so poročali pri 2,7 % (72/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 1,6 % (43/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. O sladkorni bolezni (vključno s sladkorno boleznijo tipa 1 in diabetično ketoacidozo) stopnje 1 so poročali pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov, stopnje 2 pri 0,3 % (8/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 0,3 % (7/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa teh endokrinopatij je znašala 2,1 meseca (razpon: 0,0–28,1). Do izboljšanja je prišlo pri 297 bolnikih (40,0 %), čas do izboljšanja pa se je gibal v razponu od 0,3 do 257,1⁺ tedna.

Infuzijska reakcija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 4,5 % (118/2626). O primerih stopnje 1 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o primerih stopnje 2 pri 2,4 % (62/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov. Pri bolnikih z MPM, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 12 %.

Imunogenost

Protitelesa proti ipilimumabu je razvilo manj kot 2 % bolnikov z napredujočim melanomom, ki so v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze prejemali ipilimumab. Pri nobenem bolniku ni prišlo do pojava z infuzijo povezane ali peri-infuzijske preobčutljivosti ali anafilaktične reakcije. Nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu niso ugotovili. Gledano v celoti, niso ugotovili očitne povezave med razvojem protiteles in pojavom neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu, je pojavnost protiteles proti ipilimumabu znašala od 6,3 % do 13,7 %. Pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu je bila v razponu od 0 % do 0,4 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in s kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu ali nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu, je pojavnost protiteles proti ipilimumabu znašala 7,5 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu pa 1,6 %. Pri bolnikih, ki so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu, je pojavnost protiteles proti nivolumabu znašala 26 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne, 24,9 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov, 37,8 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne in 33,8 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov in kemoterapijo. Pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu je znašala 0,8 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne, 1,5 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov, 4,6 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne in 2,6 % pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov in kemoterapijo.

Pri sočasni uporabi z nivolumabom je očistek ipilimumaba v prisotnosti protiteles proti ipilimumabu ostal nespremenjen, prav tako pa tudi niso ugotovili sprememb profila toksičnosti.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 4,8 % za anemijo, 1,8 % za trombocitopenijo, 2,2 % za levkopenijo, 6,9 % za limfopenijo, 3,3 % za nevtropenijo, 2,7 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 9,8 % za zvišanje vrednosti AST, 9,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 2,3 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 1,8 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 1,4 % za hipoalbuminemijo, 7,1 % za hiperglikemijo, 0,7 % za

hipoglikemijo, 7,8 % za zvišanje vrednosti amilaze, 16,3 % za zvišanje vrednosti lipaze, 0,8 % za hipokalcemijo, 0,2 % za hipernatriemijo, 0,8 % za hiperkalciemijo, 2,0 % za hiperkaliemijo, 0,8 % za hipermagneziemijo, 0,4 % za hipomagneziemijo, 3,0 % za hipokaliemijo in 8,7 % za hiponatriemijo.

Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg, je bil večji delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do zvišanja vrednosti ALT stopnje 3 ali 4 (15,3 %).

Pediatrična populacija

Ipilimumab v monoterapiji

Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, niso poročali o novih neželenih učinkih zdravila.

V študiji CA184070 pri nobenem od bolnikov, starih 12 let ali starejših, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, niso poročali o imunsko pogojenem neželenem učinku stopnje ≥ 3 . Pri dveh (25,0 %) od 8 bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 5 mg/kg, in 1 (11,1 %) od 9 bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 10 mg/kg, so poročali o neželenih učinkih stopnje 3–4. Nobeden od neželenih učinkov se ni končal s smrtnim izidom. Vrsta imunsko pogojenih neželenih učinkov je bila konsistentna z izkušnjami pri odraslih, najpogosteje poročani imunsko pogojeni neželeni učinki po vseh skupinah pa so bili povezani s prebavi (0 [3 mg/kg]; 62,5 % [5 mg/kg] in 44,4 % [10 mg/kg]), z delovanjem jeter (0 [3 mg/kg]; 75,0 % [5 mg/kg]; 33,3 % [10 mg/kg]) in s kožo (0 [3 mg/kg]; 25,0 % [5 mg/kg]; 33,3 % [10 mg/kg]). V tej študiji niso opazili novih ali nepričakovanih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Razlike v spektru imunsko pogojenih neželenih učinkov pri odraslih in pediatrični populaciji niso bile očitne.

V študiji CA184178 niso opazili novih ali nepričakovanih imunsko pogojenih neželenih učinkov, opaženi imunsko pogojeni neželeni učinki pa so bili po pogostnosti, intenzivnosti in organskih sistemih podobni kot pri študijah pri odraslih. Pri dveh bolnikih v skupini z odmerkom 10 mg/kg so med študijo poročali o endokrinem imunsko pogojenem neželenem učinku (hiperglikemija) stopnje 1 in stopnje 3. O drugih endokrinih nepravilnostih niso poročali.

Povzetek neželenih učinkov pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, in odraslih je prikazan v preglednici 9.

Preglednica 9: Povzetek neželenih učinkov po uporabi do štirih odmerkov 3, 5 in 10 mg/kg, vsi zdravljeni bolniki

	Število bolnikov (%)						
	Starost ≥ 12 do 21 let			Starost 12 do < 18 let		Odrasli	
	Napredovali melanom in nemelanomski solidni tumorji			Napredovali melanom		Napredovali melanom	
	Študija CA184070			Študija CA184178		Združeni podatki študij CA184004/022	Združeni podatki študij CA184004/007/008/022
	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
Vsi smrtni izidi, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Smrtni izidi, povezani z zdravljenjem, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Resni neželeni učinki, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)

	Število bolnikov (%)						
	Starost ≥ 12 do 21 let			Starost 12 do < 18 let		Odrasli	
	Napredovali melanom in nemelanomski solidni tumorji			Napredovali melanom		Napredovali melanom	
	Študija CA184070			Študija CA184178		Združeni podatki študij CA184004/022	Združeni podatki študij CA184004/007/008/022
	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
Resni neželeni učinki, povezani z zdravilom, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje v študiji prekiniti, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Z zdravilom povezani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje v študiji prekiniti, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Imunsko pogojeni neželeni učinki, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Neželeni učinek, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Z zdravilom povezani neželeni učinki, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA različica 17,0 za študijo CA184070, različica 19,0 za študijo CA184178 in različica 12,1 za združene podatke o varnosti pri odraslih. NA = ni ocenjeno
Pri odraslih je do smrtnih izidov, navedenih v tej preglednici, prišlo v 70 dneh po zadnjem odmerku, ne glede na povezavo. Smrtni izidi pri pediatričnih bolnikih so tisti dogodki med trajanjem študije, do katerih je prišlo v 30 dneh po zadnjem odmerku, razen za "Vsi smrtni izidi", do katerih je prišlo v > 30 dneh po zadnjem odmerku. V študiji CA184178 so o smrtnih izidih poročali najmanj 90 dni po zadnjem odmerku.
Atributi za ipilimumab so navedeni kot možni, verjetni, določni ali manjkajoči za študijo CA184178 in združene podatke o varnosti pri odraslih ter povezani ali manjkajoči za študijo CA184070.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Varnost ipilimumaba (1 mg/kg vsake 3 tedne) v kombinaciji z nivolumabom (prve 4 odmerke 1 mg/kg ali 3 mg/kg, nato pa nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna) so ocenili pri 33 pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 1 leto do < 18 let (vključno z 20 bolniki, starih od 12 do < 18 let), s ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi ali krvnimi tumorji, vključno z napredovalim melanomom, v klinični študiji CA209070. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben tistemu, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom. Novih varnostnih signalov niso opazili.

Najpogostejša neželena učinka (o katerih so poročali pri najmanj 20 % pediatričnih bolnikov) pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom sta bila utrujenost (33,3 %) in makulopapulozni izpuščaj (21,2 %). Resnost večine neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, je bila stopnje 1 ali 2. Pri 10 bolnikih (30 %) se je pojavil en ali več neželenih učinkov stopnje 3 do 4.

V klinični študiji CA209908 pri 74 pediatričnih bolnikih s primarnimi malignimi novotvorbami osrednjega živčevja visoke stopnje (glejte poglavje 5.1) niso opazili novih varnostnih signalov v primerjavi s podatki iz študij pri odraslih pri različnih indikacijah.

Starejši

Pri bolnikih z MPM, starih 75 let ali starejših, so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in delež prekinitev zdravljenja (68 % oziroma 35 %) kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (54 % oziroma 28 %). Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H), starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih s HCC, starih 75 let ali starejših, so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (67 % oziroma 35 %) kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (53 % oziroma 27 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji še prenosljivi odmerek ipilimumaba ni bil ugotovljen. V kliničnih preskušanjih so bolniki zdravilo prejeli v odmerkih do 20 mg/kg brez očitnih toksičnih učinkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX04

Mehanizem delovanja

Citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4; "Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4") je ključni regulator T-celične aktivnosti. Ipilimumab je zaviralec CTLA-4 ("CTLA-4 immune checkpoint inhibitor"), ki z zavrtjem T-celičnih inhibitornih signalov, ki se sprožijo preko CTLA-4, poveča število reaktivnih efektorskih celic T, kar mobilizira neposredni T-celični imunski odziv proti tumorskim celicam. Z zavrtjem CTLA-4 se lahko zmanjša tudi regulatorna funkcija celic T, kar lahko prispeva k protitumorskemu imunskemu odzivu. Ipilimumab lahko selektivno zmanjša količino regulatornih celic T na mestu tumorja, s čimer se poveča razmerje med efekorskimi celicami T in regulatornimi celicami T znotraj tumorja, kar povzroči odmrtnje tumorskih celic.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z melanomom, ki so prejeli ipilimumab, se je povprečno absolutno število limfocitov v periferni krvi med indukcijskim zdravljenjem ves čas povečevalo. V študijah 2. faze je bilo to povečanje odvisno od odmerka. V študiji MDX010-20 (glejte poglavje 5.1) je bila uporaba ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg, s sočasno uporabo gp100 ali brez, povezana s povečevanjem absolutnega števila limfocitov med indukcijskim obdobjem zdravljenja, pri bolnikih v kontrolni skupini, ki so prejeli preiskovano peptidno cepivo gp100 samo, pa pomembnejšega povečanja absolutnega števila limfocitov niso opazili.

Po zdravljenju z ipilimumabom so v periferni krvi bolnikov z melanomom opazili povečanje povprečnega odstotka aktiviranih HLA-DR⁺ CD4⁺ in CD8⁺ T celic, kar se sklada z njegovim

mehanizmom delovanja. Po zdravljenju z ipilimumabom so opazili tudi povečanje povprečnega odstotka centralnih spominskih (CCR7+ CD45RA-) CD4+ in CD8+ T celic in manjše, vendar pomembno povečanje povprečnega odstotka efektorskih spominskih (CCR7- CD45RA-) CD8+ T celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Za dodatne informacije o klinični učinkovitosti in varnosti, ki sta povezani s priporočenim odmerjanjem nivolumaba v monoterapiji, po končani kombinirani terapiji z ipilimumabom, prosimo, glejte SmPC za nivolumab.

Na osnovi modeliranja razmerij učinkovitosti in varnosti glede na odmere/izpostavljenost ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Poleg tega pa na osnovi teh razmerij tudi ni klinično pomembnih razlik med uporabo nivolumaba v odmerku 480 mg vsake 4 tedne ali 3 mg/kg vsaka 2 tedna pri napredovalem melanomu in RCC.

Klinična preskušanja z ipilimumabom v monoterapiji

Melanom

Korist ipilimumaba za celokupno preživetje pri uporabi priporočenega odmerka 3 mg/kg so pri bolnikih s predhodno že zdravljenim napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom dokazali v študiji 3. faze (MDX010-20). Bolniki z očesnim melanomom, bolniki s primarnim melanomom v osrednjem živčevju, bolniki z aktivnimi zasevki v možganih, bolniki z okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), bolniki s hepatitisom B in bolniki s hepatitisom C niso bili vključeni v klinično preskušanje MDX010-20. Iz kliničnih preskušanj so bili izključeni bolniki s telesno zmogljivostjo po ECOG >1 in sluzničnim melanomom. Izključeni so bili tudi bolniki brez zasevkov v jetrih, ki so imeli izhodiščne vrednosti AST > 2,5 x ZNV, bolniki z zasevki v jetrih, ki so imeli izhodiščne vrednosti AST > 5 x ZNV in bolniki z izhodiščno vrednostjo skupnega bilirubina $\geq$ 3 x ZNV.

Za bolnike s predhodno avtoimunsko boleznijo glejte tudi poglavje 4.4.

MDX010-20

Dvojno slepa študija 3. faze je vključevala bolnike z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom, ki so se predhodno že zdravili z režimi, ki so vključevala enega ali več naslednjih zdravil: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin ali karboplatin. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 3:1:1 tako, da so prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji s preiskovanim peptidnim cepivom gp100 (gp100), samo ipilimumab v odmerku 3 mg/kg ali samo gp100. Vsi bolniki so imeli tip HLA-A2*0201. Ta tip HLA podpira imunsko prezentacijo gp100. Bolniki so bili vključeni ne glede na status mutacije BRAF. Bolniki so glede na prenašanje prejeli 4 odmerke ipilimumaba na vsake 3 tedne (indukcijsko zdravljenje). Pri bolnikih, pri katerih se je tumorsko breme pred dokončanjem indukcijskega obdobja očitno povečalo, se je indukcijsko zdravljenje glede na prenašanje zdravila nadaljevalo, če je bila telesna zmogljivost bolnikov zadostna. Vrednotenje odziva tumorja na zdravljenje z ipilimumabom je bilo opravljeno približno v 12. tednu, po dokončanem indukcijskem zdravljenju.

Bolnikom, pri katerih je po začetnem kliničnem odzivu (delni ali popolni odziv) ali stabilni bolezni (po modificiranih kriterijih SZO), ki je trajala več kot 3 mesece po prvem vrednotenju tumorja, prišlo do napredovanja bolezni, je bilo ponujeno dodatno zdravljenje z ipilimumabom (ponovno zdravljenje). Primarni opazovani dogodek je bil celokupno preživetje v skupini, ki je prejela ipilimumab + gp100, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo gp100. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela ipilimumab + gp100, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo ipilimumab, ter v skupini, ki je prejela samo ipilimumab, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo gp100.

V celoti je bilo randomiziranih 676 bolnikov: 137 bolnikov v skupino, ki je prejela samo ipilimumab, 403 bolniki v skupino, ki je prejela ipilimumab + gp100 in 136 bolnikov v skupino, ki je prejela samo gp100. Večina bolnikov je med indukcijo prejela vse 4 odmerke. Ponovno zdravljenje je bilo uvedeno pri 32 bolnikih: 8 v skupini, ki je prejela samo ipilimumab, 23 v skupini, ki je prejela ipilimumab + gp100, in 1 bolniku v skupini, ki je prejela samo gp100. Obdobje spremljanja je trajalo do 55 mesecev. Izhodiščne značilnosti so bile po skupinah dobro uravnovešene. Mediana starost je bila 57 let. Večina bolnikov (71–73 %) je imela M1c stadij bolezni in 37–40 % bolnikov je imelo zvišane vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) v izhodišču. Skupaj 77 bolnikov je imelo v anamnezi predhodno zdravljene zasevke v možganih.

Pri celokupnem preživetju so bili režimi zdravljenja, ki so vključevali ipilimumab, statistično pomembno boljši od kontrolne skupine, ki je prejela samo gp100. Razmerje tveganja za primerjavo celokupnega preživetja med monoterapijo z ipilimumabom in gp100 je bilo 0,66 (95-% interval zaupanja: 0,51; 0,87; $p = 0,0026$).

Pri analizi po podskupinah je bila opažena korist pri celokupnem preživetju konsistentna v večini podskupin bolnikov (M [metastaze]-stadij, predhodno zdravljenje z interlevkinom-2, izhodiščna vrednost LDH, starost, spol in vrsta ter število predhodnih zdravljenj). Pri ženskah, starejših od 50 let, pa je podatkov, ki podpirajo korist zdravljenja z ipilimumabom na celokupno preživetje, malo. Ker je analiza po podskupinah vključevala le manjše število bolnikov, iz teh podatkov ni mogoče podati zanesljivih zaključkov.

Mediana vrednost in ocenjeni deleži celokupnega preživetja po 1 letu in 2 letih so prikazani v preglednici 10.

Preglednica 10: Celokupno preživetje v študiji MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
mediana vrednost meseci (95-% IZ)	10 mesecev (8,0; 13,8)	6 mesecev (5,5; 8,7)
celokupno preživetje po 1 letu % (95-% IZ)	46 % (37,0; 54,1)	25 % (18,1; 32,9)
celokupno preživetje po 2 letih % (95-% IZ)	24 % (16,0; 31,5)	14 % (8,0; 20,0)

^a Peptidno cepivo gp100 je eksperimentalna kontrola.

V skupini, ki je prejela ipilimumab v odmerku 3 mg/kg kot monoterapijo, je mediano celokupno preživetje pri bolnikih s stabilno boleznijo znašalo 22 mesecev, pri bolnikih s progresijo bolezni pa 8 mesecev. V času te analize mediane vrednosti pri bolnikih s popolnim ali delnim odzivom niso bile dosežene.

Pri bolnikih, ki so potrebovali ponovno zdravljenje, je najboljši celokupni delež odziva znašal 38 % (3/8 bolnikov) v skupini, ki je prejela ipilimumab kot monoterapijo, in 0 % v skupini, ki je prejela samo gp100. Delež nadzorovane bolezni (opredeljena kot popoln odziv + delni odziv + stabilna bolezen) je bil v skupini, ki je prejela ipilimumab kot monoterapijo 75 % (6/8 bolnikov), v skupini, ki je prejela samo gp100 pa 0 %. Zaradi majhnega števila bolnikov, vključenih v te analize, dokončnih zaključkov o učinkovitosti ipilimumaba pri ponovnem zdravljenju ni mogoče podati.

Razvoj in vzdrževanje klinične aktivnosti po zdravljenju z ipilimumabom je bil podoben ob uporabi sistemskih kortikosteroidov ali brez.

CA184-169

Dvojno slepa študija 3. faze je vključevala bolnike s predhodno zdravljenim ali nezdravljenim neoperabilnim melanomom stadija III ali stadija IV. V celoti je bilo randomiziranih 727 bolnikov: 362 bolnikov je prejelo ipilimumab v odmerku 3 mg/kg, 365 bolnikov pa je prejelo ipilimumab

v odmerku 10 mg/kg vsake 3 tedne, skupaj 4 odmerke. V skupini, ki je prejela ipilimumab v odmerku 10 mg/kg, je mediana celokupnega preživetja (95-% interval zaupanja) znašala 16 mesecev (11,63; 17,84), v skupini, ki je prejela ipilimumab v odmerku 3 mg/kg, pa je mediana celokupnega preživetja (95-% interval zaupanja) znašala 12 mesecev (9,86; 13,27). Celokupno preživetje pri primerjavi med skupino z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg in skupino z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg kaže razmerje ogroženosti (HR-hazard rate) = 0,84 (95-% interval zaupanja: 0,70; 0,99; p-vrednost = 0,04). Med skupinama z odmerkom 10 mg/kg in odmerkom 3 mg/kg niso opazili statistično značilne razlike pri preživetju brez napredovanja bolezni (PFS-progression-free survival). (HR 0,89 s 95-% intervalom zaupanja: 0,76; 1,04 in log-rank test p-vrednost = 0,1548). Najboljši celokupni delež odziva (BORR-best overall response rate) je bil v skupini z odmerkom 10 mg/kg in odmerkom 3 mg/kg podoben. BORR je v skupini z odmerkom 10 mg/kg znašal 15,3 % (95-% interval zaupanja: 11,8; 19,5), v skupini z odmerkom 3 mg/kg pa 12,2 % (95-% interval zaupanja: 9,0; 16,0). Uporaba ipilimumaba v odmerku 10 mg/kg je bila povezana z večjim deležem neželenih učinkov v primerjavi z uporabo odmerka 3 mg/kg. Pogostnost resnih neželenih učinkov je v skupini z odmerkom 10 mg/kg znašala 37 %, v skupini z odmerkom 3 mg/kg pa 18 %. Najpogostejši 3 resni neželeni učinki so bili driska (10,7 % v primerjavi s 5,5 %), kolitis (8,0 % v primerjavi s 3,0 %) in hipofizitis (4,4 % v primerjavi z 1,9 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo treba zdravljenje v skupini z odmerkom 10 mg/kg prekiniti pri 31 % bolnikov, v skupini z odmerkom 3 mg/kg pa pri 19 % bolnikov. V skupini z odmerkom 10 mg/kg so o neželenih učinkih s smrtnim izidom poročali pri 4 bolnikih, v skupini z odmerkom 3 mg/kg pa pri 2 bolnikih.

Pri uporabi priporočenega odmerka 3 mg/kg je bila mediana celokupnega preživetja v podskupini žensk, starih 50 let ali starejših, podobna kot v celotni populaciji: (11,40 v primerjavi z 11,53 meseca). Pri uporabi priporočenega odmerka 3 mg/kg je mediana celokupnega preživetja v podskupini bolnikov z zasevki v možganih v izhodišču znašala 5,67 meseca.

Druge študije z ipilimumabom v monoterapiji

Melanom

CA184332 in CA184338

Pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo (združeni podatki iz kliničnih preskušanj 2. in 3. faze [N = 78; randomizirani]), in pri predhodno nezdravljenih bolnikih (podatki iz dveh retrospektivnih opazovalnih študij [N = 273 in N = 157]) je bilo celokupno preživetje pri zdravljenju z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki monoterapije na splošno konsistentno. V dveh opazovalnih študijah je imelo 12,1 % oz. 33,1 % pacientov ob postavitvi diagnoze napredovalega melanoma metastaze v možganih. Mediana OS in ocenjeni deleži preživetja po 1 letu, 2 letih, 3 letih in 4 letih so prikazani v preglednici 11. Pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo (združeni podatki iz kliničnih preskušanj 2. in 3. faze [N = 78]), je ocenjeni delež 1-letnega preživetja znašal 54,1 % (95-% interval zaupanja: 42,5–65,6), ocenjeni delež 2-letnega preživetja je znašal 31,6 % (95-% interval zaupanja: 20,7–42,9), ocenjeni delež 3-letnega preživetja pa je znašal 23,7 % (95-% interval zaupanja: 14,3–34,4).

Preglednica 11: Celokupno preživetje v opazovalnih študijah

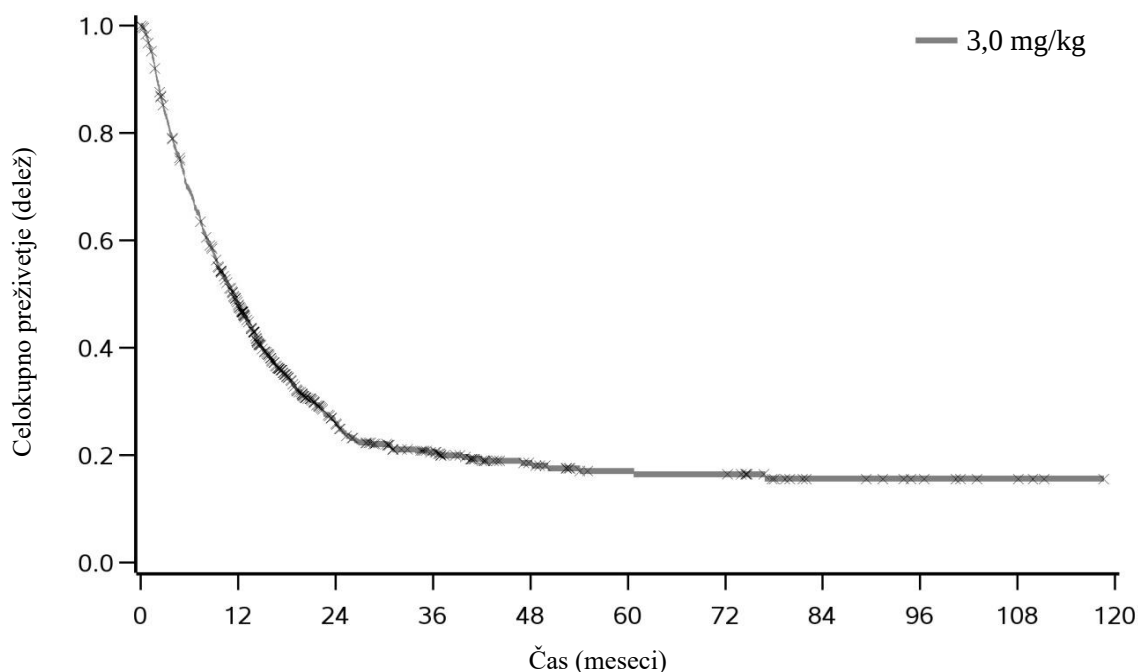
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Mediana OS (95-% IZ)	14 mesecev (12,8–18,7)	10 mesecev (7,0–12,8)
celokupno preživetje po 1 letu % (95-% IZ)	59 % (52,5–64,3)	44 % (35,5; 51,4)
celokupno preživetje po 2 letih % (95-% IZ)	39 % (33,1–44,8)	26 % (18,9–33,3)
celokupno preživetje po 3 letih % (95-% IZ)	31 % (25,5–36,7)	22 % (15,5–29,2)
celokupno preživetje po 4 letih % (95-% IZ)	26 % (20,4–31,3)	22 % (15,5–29,2)

Mediana OS je v študiji CA184332 pri bolnikih z metastazami v možganih znašala 7 mesecev (95-% IZ: 5,06–12,81), pri bolniki brez metastaz v možganih pa 14,1 mesecev (95-% IZ: 9,96–ni ocenjeno).

Mediana OS je v študiji CA184338 pri bolnikih z metastazami v možganih znašala 6,3 meseca (95-% IZ: 3,2–12,0), pri bolniki brez metastaz v možganih pa 17,7 mesecev (95-% IZ: 13,6–12,1).

Korist za celokupno preživetje pri zdravljenju z ipilimumabom (3 mg/kg) je bila dokazana z analizo celokupnega preživetja v kliničnih preskušanjih pri predhodno zdravljenih bolnikih in pri predhodno nezdravljenih bolnikih z napredujočim melanomom (N = 965). Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja je pokazala začetni plato okoli leta 3 (delež celokupnega preživetja = 21 % [95-% IZ: 17–24]), ki je pri nekaterih bolnikih podaljšan do 10 let (glejte sliko 1).

Slika 1: Celokupno preživetje v analizi z ipilimumabom 3 mg/kg



Št. ogroženih oseb											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Klinična preskušanja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom

Melanom

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom ali nivolumaba v monoterapiji v primerjavi z ipilimumabom v monoterapiji (študija CA209067)

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg ali nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v primerjavi z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji pri zdravljenju napredujalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209067). Razlike med dvema skupinama z nivolumabom so bile ocenjene opisno. V študijo so bili vključeni odrasli bolniki s potrjenim neoperabilnim melanomom v stadiju III ali stadiju IV. Bolniki so morali imeti oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Vključeni so bili bolniki, ki predhodno niso prejeli sistemskega protitumorskega zdravljenja zaradi neoperabilnega ali metastatskega melanoma. Predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo dokončano vsaj 6 tednov pred randomizacijo. Bolnike z aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, očesnim/uvealnim melanomom ali aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, so iz študije izključili.

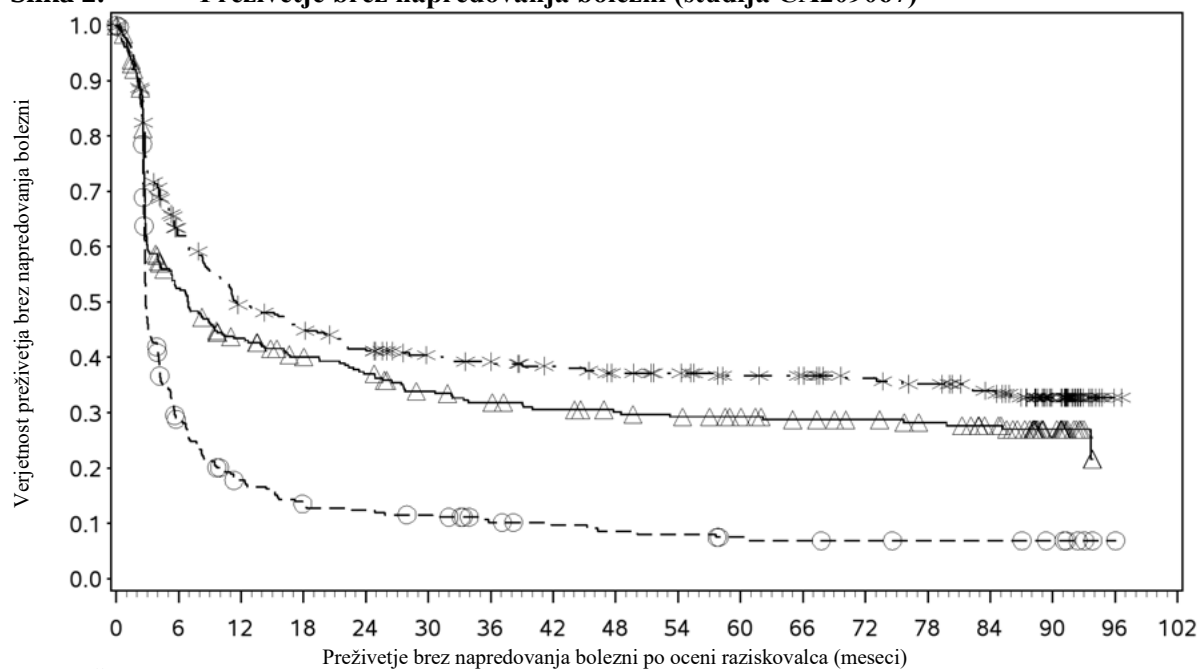
Skupno 945 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (n = 314), nivolumabom v monoterapiji (n = 316) ali ipilimumabom v monoterapiji (n = 315). Bolniki v skupini s kombiniranim zdravljenjem so pri prvih 4 odmerkih nivolumab prejemali v odmerku 1 mg/kg v obliki 60 minutne intravenske infuzije, ipilimumab pa v odmerku 3 mg/kg v obliki 90 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji so nivolumab prejemali v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Bolniki v primerjalni skupini so pri prvih 4 odmerkih prejemali ipilimumab v odmerku 3 mg/kg in nivolumabu odgovarjajoč placebo vsake 3 tedne, nato pa je sledilo prejetje placeba vsaka 2 tedna. Randomizacija je bila razslojena glede na ekspresijo PD-L1 ($\geq 5\%$ v primerjavi z $< 5\%$ ekspresije celične membrane tumorja), status BRAF in M stadij po kriterijih Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American Joint Committee on Cancer). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenehal. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je v prvem letu nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarni merili učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Ovrednotili so tudi delež objektivnega odziva in trajanje odziva.

Izhodiščne lastnosti so bile med tremi skupinami zdravljenja uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 18 do 90 let), 65 % bolnikov je bilo moškega spola in 97 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (73 %) ali 1 (27 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju IV po AJCC (93 %). Ob vključitvi v študijo je 58 % bolnikov imelo bolezen v stadiju M1c. Dvaindvajset odstotkov bolnikov se je predhodno zdravilo adjuvantno. Dvaintrideset odstotkov bolnikov je imelo melanom, ki je bil pozitiven za mutacijo BRAF, 26,5 % bolnikov je imelo PD-L1 $\geq 5\%$ ekspresije celične membrane tumorja. Štirje odstotki bolnikov so imeli anamnezo zasevkov v možganih, 36 % bolnikov pa je ob vstopu v študijo imelo izhodiščno vrednost LDH, večjo od ZMN. Bolniki z merljivo ekspresijo PD-L1 so bili enakomerno porazdeljeni po treh skupinah zdravljenja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Pri primarni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 9 mesecev) je mediana PFS v skupini z nivolumabom znašala 6,9 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5-% IZ: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). V skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom je mediana PFS znašala 11,5 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,42; 99,5-% IZ: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Rezultati PFS iz opisne analize (z najkrajšim obdobjem spremljanja do 90 mesecev) so prikazani na sliki 2 (populacija vseh randomiziranih bolnikov), sliki 3 (pri mejni vrednosti PD-L1 tumorja 5 %) in sliki 4 (pri mejni vrednosti PD-L1 tumorja 1 %).

Slika 2: Preživetje brez napredovanja bolezni (študija CA209067)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab

314 175 138 126 112 103 99 93 87 84 78 76 70 66 57 33 1 -

nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 69 66 62 57 54 50 44 21 0 -

ipilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 16 15 12 11 10 9 9 7 1 -

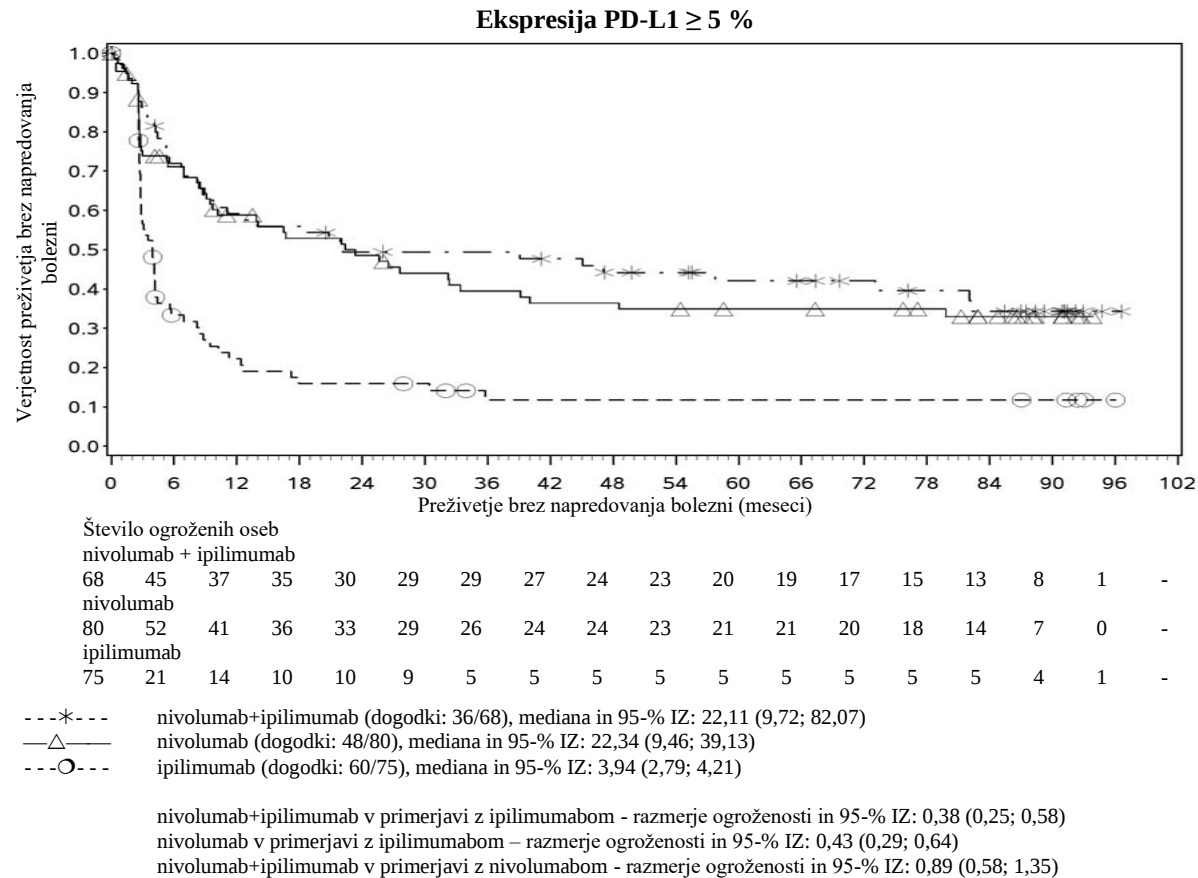
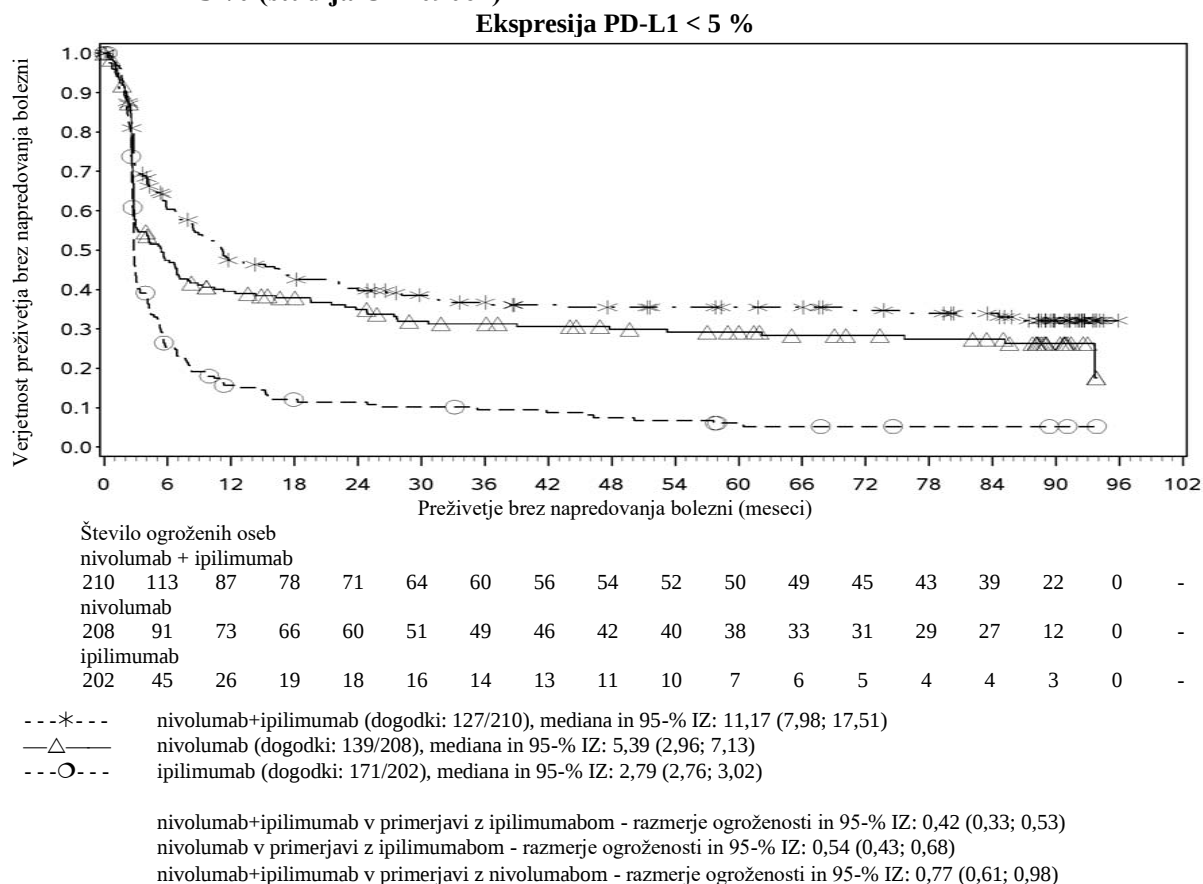
- *--- nivolumab+ipilimumab (dogodki: 189/314), mediana in 95-% IZ: 11,50 (8,90; 20,04).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 49 % (44; 55), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 36 % (32; 42), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 33 % (27; 39)
- △— nivolumab (dogodki: 208/316), mediana in 95-% IZ: 6,93 (5,13; 10,18).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 42 % (36; 47), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 29 % (24; 35), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 27 % (22; 33)
- ipilimumab (dogodki: 261/315), mediana in 95-% IZ: 2,86 (2,79; 3,09).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 18 % (14; 23), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 8 % (5; 12), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 7 % (4; 11)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,35; 0,51)

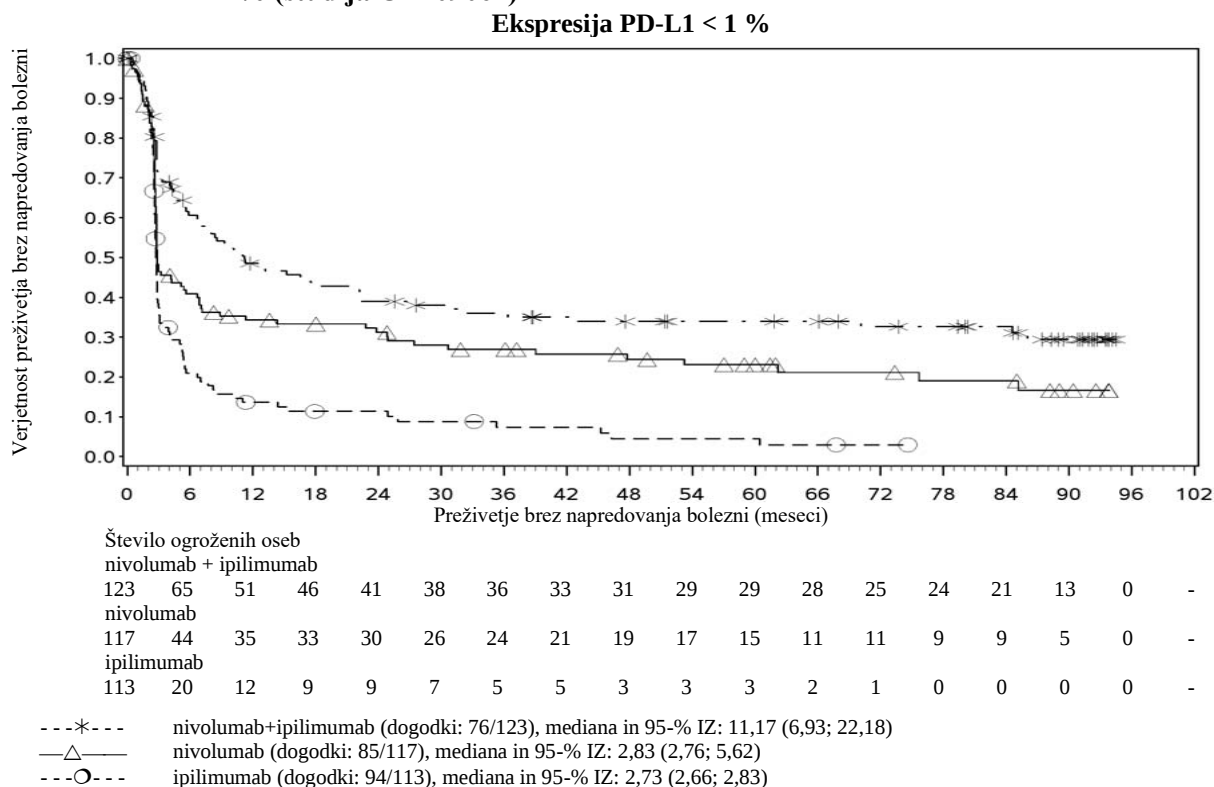
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,53 (0,44;0,64)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,79 (0,65; 0,97)

Slika 3: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna vrednost 5 % (študija CA209067)



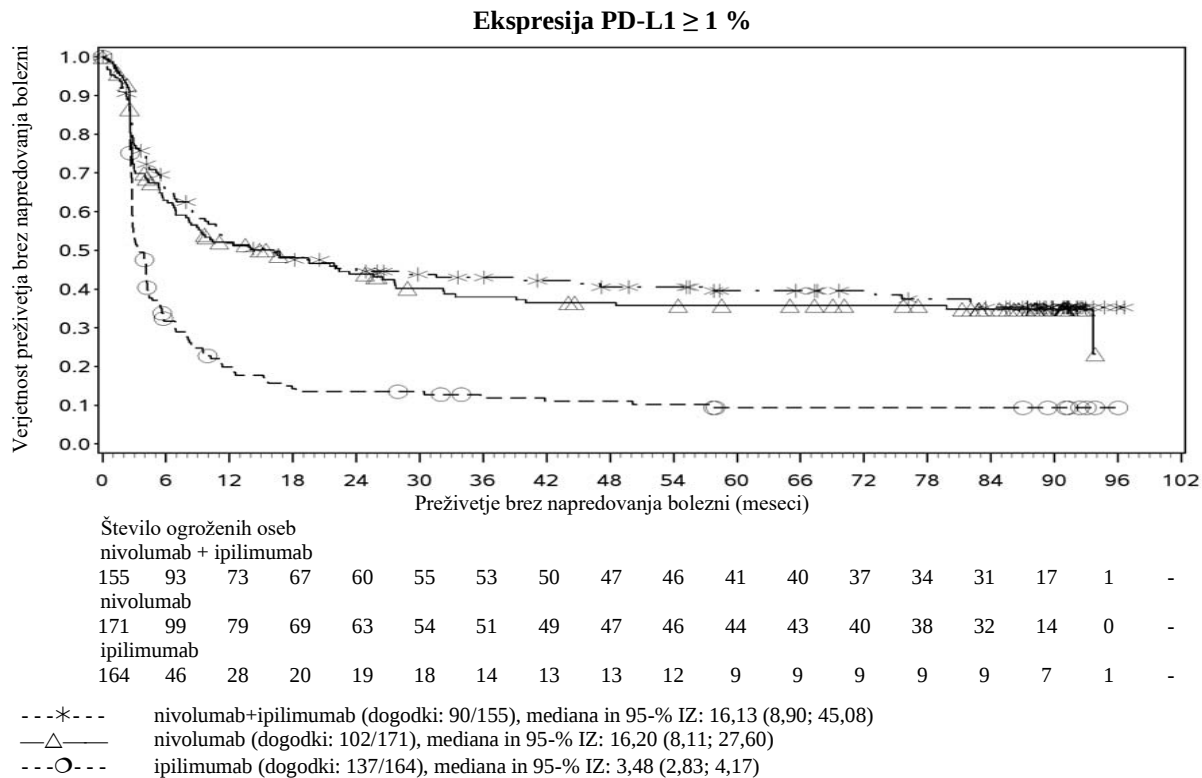
Slika 4: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna vrednost 1 % (študija CA209067)



nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,39 (0,28; 0,53)

nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,59 (0,44; 0,79)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,66 (0,48; 0,90)



nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,32; 0,55)

nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,45 (0,35; 0,59)

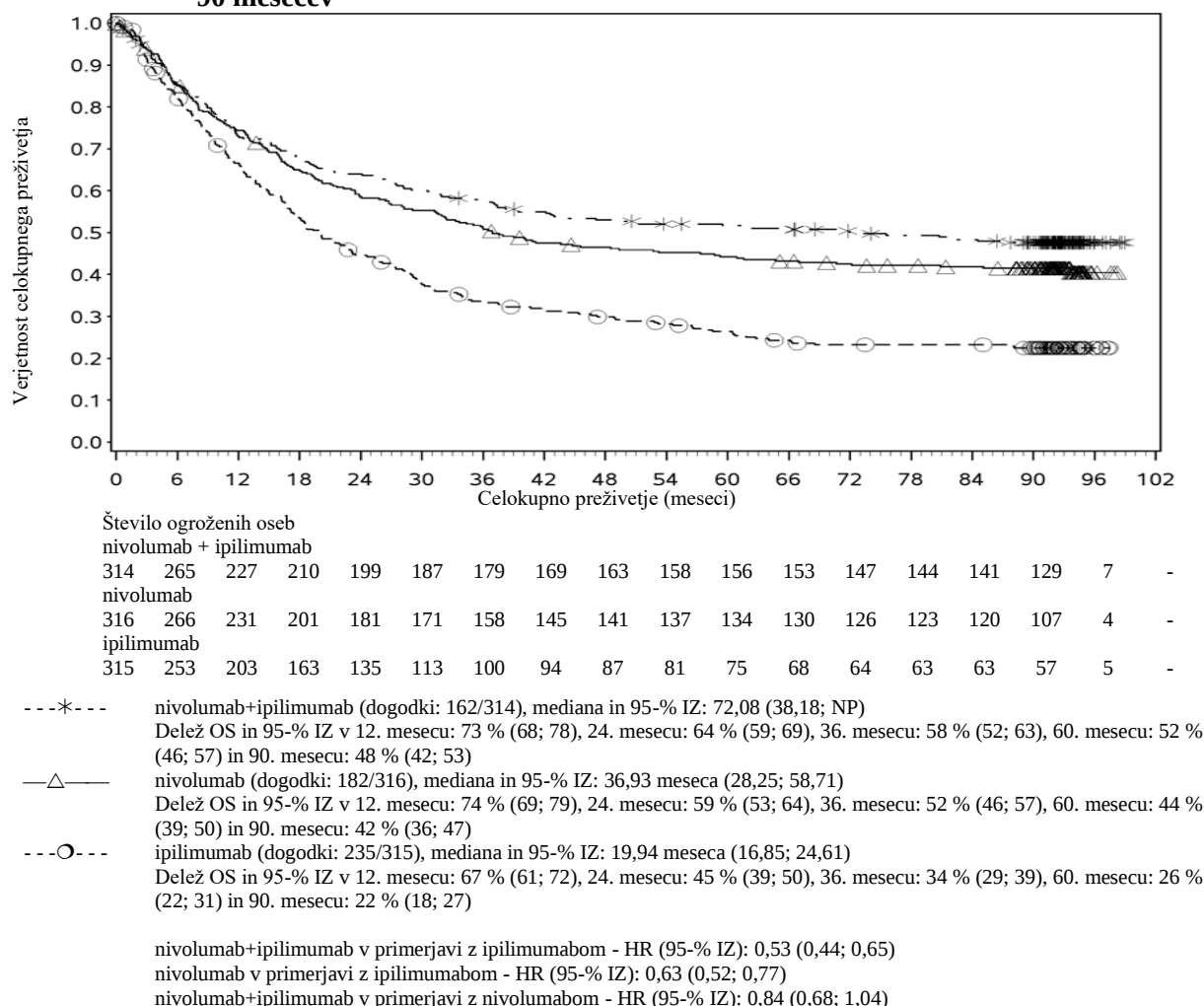
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,92 (0,69; 1,22)

Končna (primarna) analiza OS je bila izvedena po najkrajšem obdobju spremljanja vseh bolnikov 28 mesecev. V 28. mesecu mediana OS v skupini z nivolumabom ni bila dosežena, v skupini z ipilimumabom pa je bila ugotovljena mediana OS, ki je znašala 19,98 meseca (HR = 0,63; 98-% IZ: 0,48; 0,81; p-vrednost: < 0,0001). Mediana OS v skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ni bila dosežena, v primerjavi s skupino z ipilimumabom (HR = 0,55; 98-% IZ: 0,42; 0,72; p-vrednost: < 0,0001).

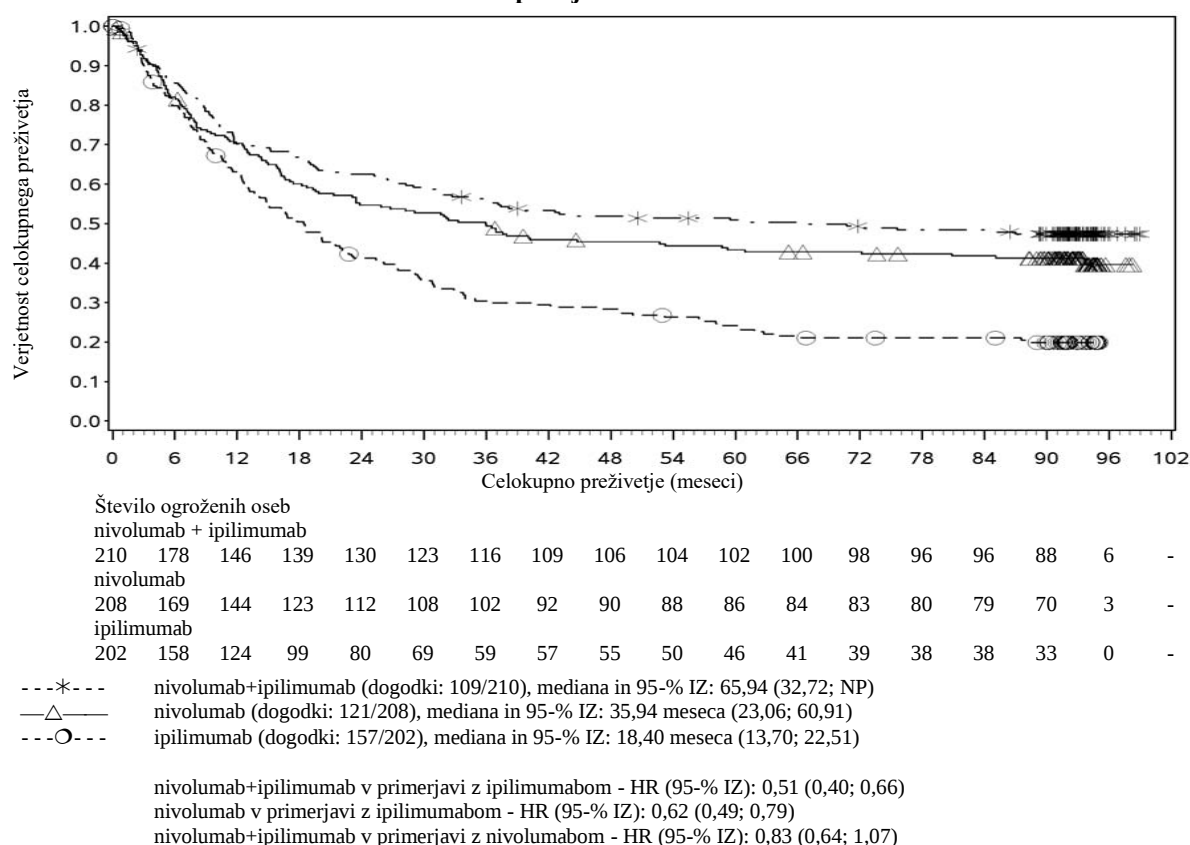
Rezultati OS pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev, so konsistentni z originalno primarno analizo. Rezultati OS iz te analize spremljanja so prikazani na sliki 5 (vsi randomizirani bolniki) ter slikah 6 in 7 (pri mejni vrednosti PD-L1 tumorja 5 % in 1 %).

Analiza celokupnega preživetja ni bila prilagojena glede na naknadna zdravljenja. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 36,0 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 49,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 66,3 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD1, anti-CTLA-4 protitelesi ali drugo obliko imunoterapije) zdravilo 19,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,2 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 48,3 % bolnikov.

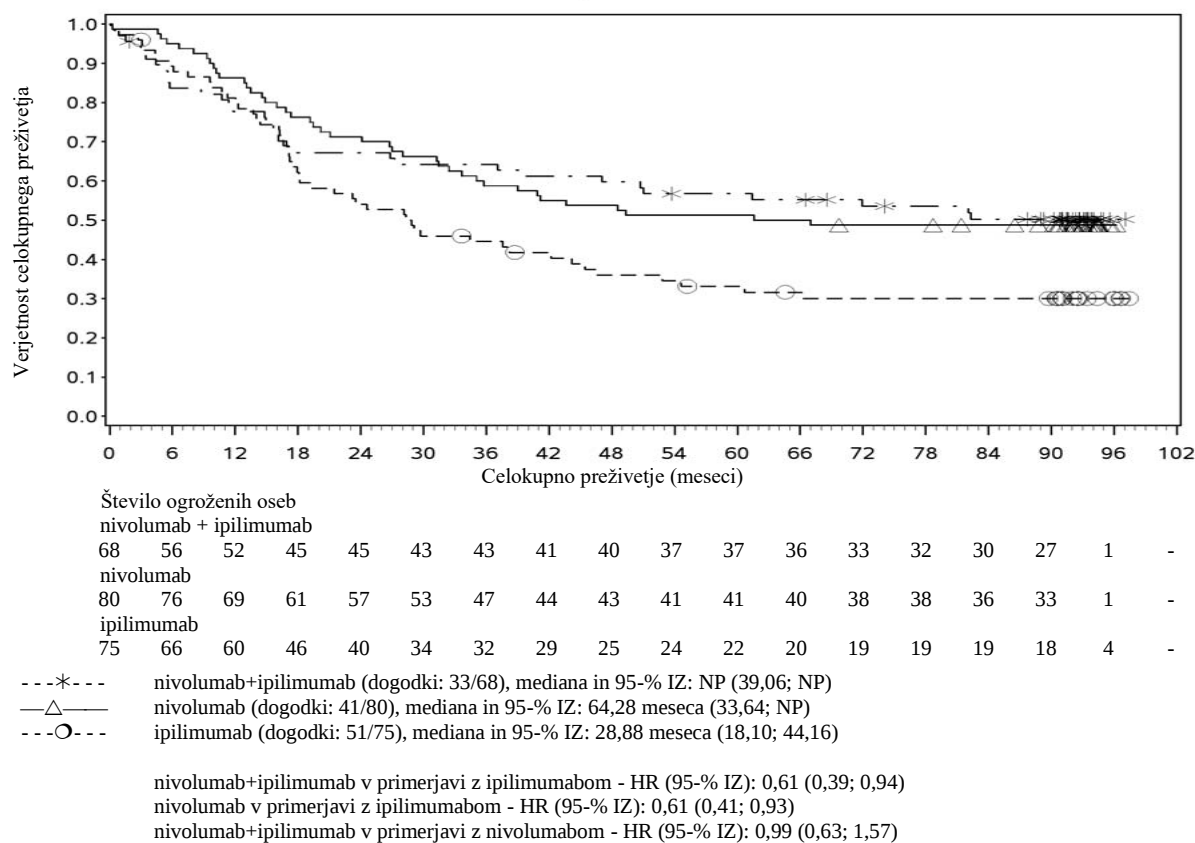
Slika 5: Celokupno preživetje (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev



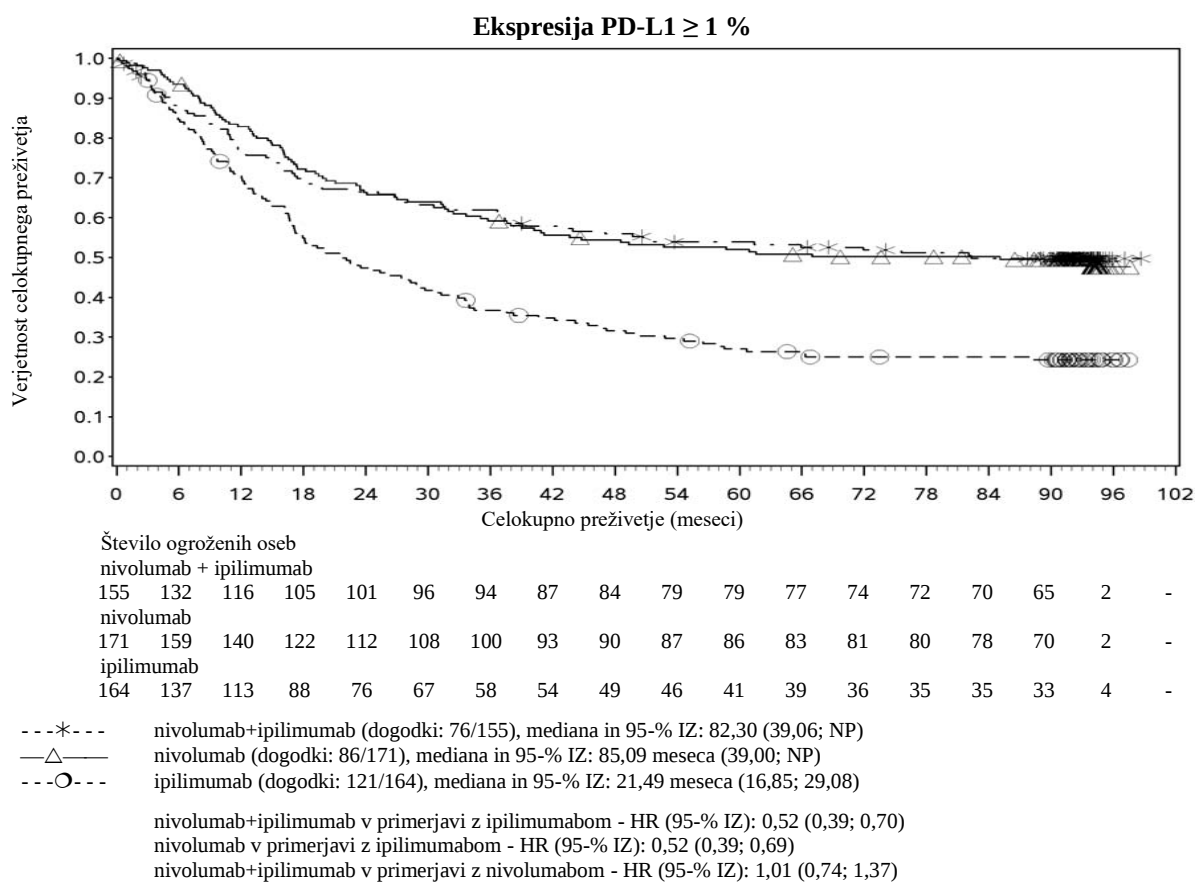
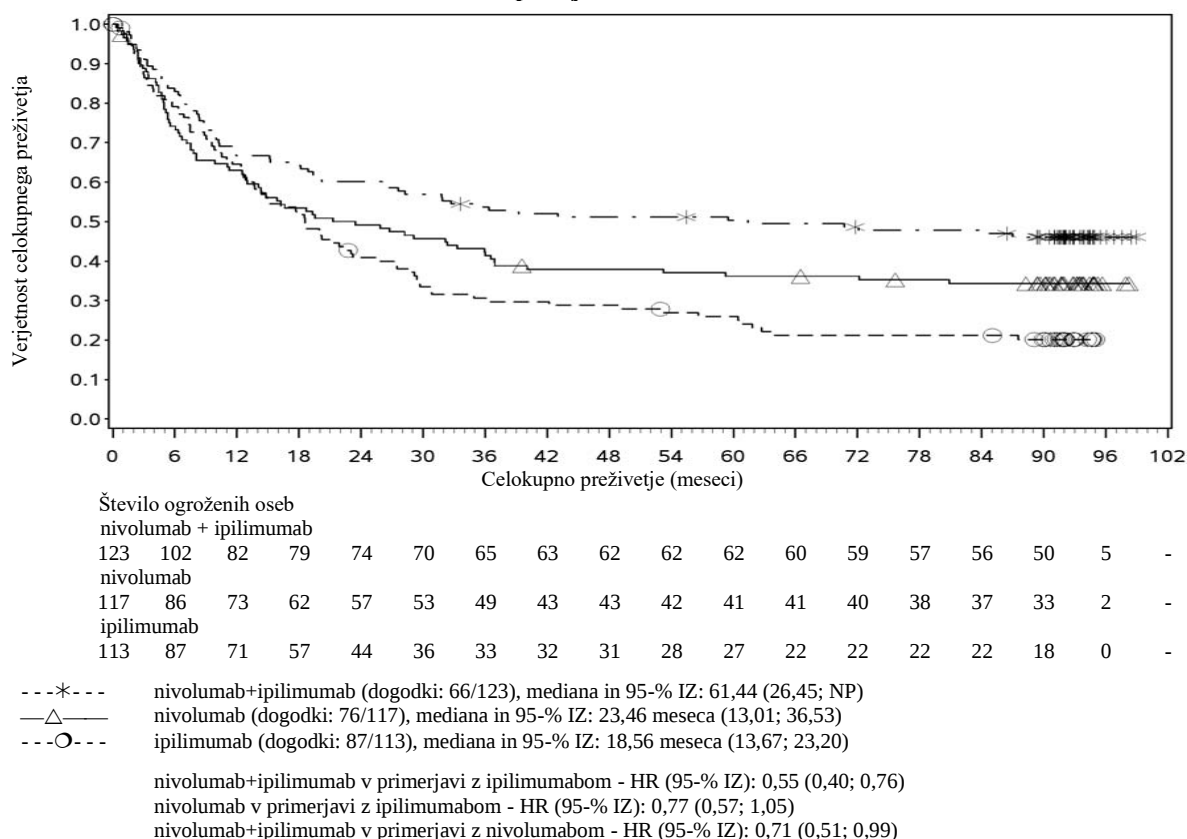
**Slika 6: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna vrednost 5 %
(študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev
Ekspresija PD-L1 < 5 %**



Ekspresija PD-L1 ≥ 5 %



**Slika 7: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna vrednost 1 %
(študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev
Ekspresija PD-L1 < 1 %**



Najkrajše obdobje spremljanja za analizo deleža objektivnega odziva je znašalo 90 mesecev. Povzetek odzivov je prikazan v preglednici 12.

Preglednica 12: Objektivni odziv (študija CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivni odziv	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95-% IZ)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Razmerje obetov (v primerjavi z ipilimumabom)	6,35	3,5	
(95-% IZ)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Popolni odziv (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delni odziv (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilna bolezen (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trajanje odziva			
Mediana (razpon), meseci	NP (69,1–NP)	90,8 (45,7–NP)	19,3 (8,8–47,4)
Delež trajanja ≥12 mesecev	68 %	73 %	44 %
Delež trajanja ≥24 mesecev	58 %	63 %	30 %
Delež objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
< 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	59 % (47,2; 69,6) 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	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali pomembno korist za preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje ter večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom samim. Opaženi rezultati za PFS po 18 mesecih spremljanja in rezultati za ORR in OS po 28 mesecih spremljanja so bili konsistentni po podskupinah zdravljenja, vključno s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču, statusom BRAF, M stadijem, starostjo, anamnezo zasevkov v možganih in vrednostjo LDH v izhodišču. Opažanja so se ohranila z rezultati za OS po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev.

Pri 131 bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje v kombinaciji zaradi neželenih učinkov prekinjeno, je po 28 mesecih spremljanja delež objektivnega odziva znašal 71 % (93/131), s popolnim odzivom pri 20 % (26/131) bolnikov, mediana OS pa ni bila dosežena.

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom ne glede na nivo ekspresije PD-L1. Po 90 mesecih spremljanja so bili deleži objektivnega odziva večji pri kombinaciji nivolumaba in ipilimumaba v primerjavi z monoterapijo z

nivolumabom pri vseh nivojih ekspresije PD-L1 tumorja (preglednica 12). Najboljši celokupni odziv popolnega odziva pa je bil v korelaciji z izboljšanjem deleža preživetja.

Po 90 mesecih spremljanja pri bolnikih z nivojem ekspresije PD-L1 tumorja $\geq 5\%$ je mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem znašala 78,19 meseca (razpon: 18,07–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 77,21 meseca (razpon: 26,25–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa je znašala 31,28 meseca (razpon: 6,08–NP). Pri bolnikih z nivojem ekspresije PD-L1 tumorja $< 5\%$ mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem ni bila dosežena (razpon: 61,93–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji je znašala 90,84 meseca (razpon: 50,43–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa je znašala 19,25 meseca (razpon: 5,32–47,44).

Jasne mejne vrednosti ekspresije PD-L1 ni bilo mogoče ugotoviti, če upoštevamo relevantne opazovane dogodke odziva tumorja in PFS ter OS. Rezultati eksploratornih analiz multivariat so pokazali, da lahko k izidu preživetja prispevajo lastnosti bolnika in tumorja (status telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, M stadij, vrednost LDH v izhodišču, status mutacije BRAF, PD-L1 status in spol).

Učinkovitost glede na status BRAF:

Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 16,76 meseca (95-% interval zaupanja: 8,28; 32,0), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 11,17 meseca (95-% interval zaupanja: 7,0; 19,32). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 5,62 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 9,46), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 8,18 meseca (95-% interval zaupanja: 5,13; 19,55). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 3,09 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 5,19), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 2,83 meseca (95-% interval zaupanja: 2,76; 3,06).

Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, je delež objektivnega odziva znašal 67,0 % (95-% interval zaupanja: 57,0; 75,9; n = 103), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 54,0 % (95-% interval zaupanja: 47,1; 60,9; n = 211). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva znašal 37,87 % (95-% interval zaupanja: 28,2; 48,1; n = 98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 48,2 % (95-% interval zaupanja: 41,4; 55,0; n = 218). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva (ORR) znašal 23,0 % (95-% interval zaupanja: 15,2; 32,5; n = 100), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 17,2 % (95-% interval zaupanja: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 mesecih spremljanja bolnikov, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], mediana celokupnega preživetja v skupini z nivolumabom v kombinaciji ni bila dosežena, v skupini z nivolumabom v monoterapiji, pa je bila ugotovljena mediana celokupnega preživetja, ki je znašala 45,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], je mediana celokupnega preživetja (OS) v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji znašala 24,6 meseca. Pri bolnikih z divjim tipom BRAF je mediana celokupnega preživetja (OS) v skupini kombiniranega zdravljenja znašala 39,06 meseca, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,37 meseca, v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa 18,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], je HR za celokupno preživetje pri ipilimumabu v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji znašalo 0,66 (95-% interval zaupanja: 0,44; 0,98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,95 (95-% interval zaupanja: 0,74; 1,22).

Randomizirana študija 2. faze za ovrednotenje ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom in ipilimumaba (študija CA209069)

Študija CA209069 je bila randomizirana, dvojno slepa študija 2. faze, ki je primerjala uporabo kombinacije nivolumaba in ipilimumaba z uporabo ipilimumaba samega pri 142 bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209067, primarna analiza pa je bila izvedena pri bolnikih z divjim tipom BRAF (77 % bolnikov). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 72) je delež objektivnega odziva po oceni raziskovalca znašal 61 % (95-% interval zaupanja: 48,9; 72,4), v skupini z ipilimumabom (n = 37) pa 11 % (95-% interval zaupanja: 3,0; 25,4). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 73) je ocenjeni delež celokupnega preživetja po 2 letih znašal 68 % (95-% interval zaupanja: 56, 78), po 3 letih pa 61 % (95-% interval zaupanja: 49, 71). V skupini z ipilimumabom (n = 37) je delež celokupnega preživetja po 2 letih znašal 53 % (95-% interval zaupanja: 36, 68), po 3 letih pa 44 % (95-% interval zaupanja: 28, 60).

Karcinom ledvičnih celic

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi z uporabo sunitiniba (študija CA209214)

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg pri zdravljenju napredovalega/metastatskega RCC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209214). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s predhodno nezdravljenim, napredovalim ali metastatskim svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic. Primarna populacija za vrednotenje učinkovitosti je vključevala bolnike s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, ki so imeli vsaj 1 ali več od 6 prognostičnih dejavnikov tveganja v skladu s kriteriji IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (manj kot eno leto od začetne diagnoze karcinoma ledvičnih celic do randomizacije, ocena stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 80 %, vrednost hemoglobina manjša od spodnje meje normalne vrednosti, korigirana vrednost kalcija večja od 10 mg/dl, število trombocitov večje od zgornje meje normalne vrednosti in absolutno število nevtrofilcev večje od zgornje meje normalne vrednosti). Bolnike so v to študijo vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 70 % in bolnike z anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz te študije izključili. Bolnike so razslojili glede na prognostično oceno IMDC in regijo.

V preskušanju so skupno randomizirali 1096 bolnikov, od katerih je 847 bolnikov imelo RCC s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom. Bolniki so prejeli ipilimumab v odmerku 1 mg/kg (n = 425) v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z nivolumabom v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke; temu je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna, ali sunitinib (n = 422) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila pri vsakem ciklu. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je prvo leto zdravljenja nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1 je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarna merila izida učinkovitosti so bila celokupno preživetje (OS-overall survival), delež objektivnega odziva (ORR-objective response rate) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS-progression free survival) pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, kar je bilo ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR-Blinded Independent Central Review).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 21–85), 38 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 8 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo moškega spola (73 %) in belcev (87 %), 31 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem od 70 do 80 %, 69 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Mediana trajanja časa od začetne diagnoze do randomizacije je bila 0,4 leta v obeh skupinah, v skupini z ipilimumabom v

odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg in v skupini s sunitinibom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, je mediana trajanja zdravljenja znašala 7,9 meseca (razpon: 1 dan – 21,4⁺ meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 7,8 meseca (razpon: 1 dan – 20,2⁺ meseca). Po napredovanju bolezni se je zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom nadaljevalo pri 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so prikazani v preglednici 13 (primarni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 17,5 meseca in z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev) ter na sliki 8 (najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev).

Pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najmanj 60-mesečnem spremljanju, so bili rezultati za OS konsistentni z originalno primarno analizo.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primarna analiza najkrajše obdobje spremljanja: 17,5 meseca		
Celokupno preživetje		
Dogodki	140 (33 %)	188 (45 %)
Razmerje ogroženosti ^a	0,63	
99,8-% IZ	(0,44; 0,89)	
p-vrednost ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Delež (95-% IZ)		
v 6. mesecu	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
v 12. mesecu	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Razmerje ogroženosti ^a	0,82	
99,1-% IZ	(0,64; 1,05)	
p-vrednost ^{b,h}	0,0331	
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potrjen objektivni odziv (BICR)		
(95-% IZ)	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
p-vrednost ^{e,f}	< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Delni odziv (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilna bolezen (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Mediana trajanja odziva^g		
Meseci (razpon)	NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Dopolnjena analiza* najkrajše obdobje spremljanja: 60 mesecev		
Celokupno preživetje		
Dogodki	242 (57 %)	282 (67 %)
Razmerje ogroženosti ^a		0,68
95-% IZ		(0,58; 0,81)
Mediana (95-% IZ)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Delež (95-% IZ)		
v 24. mesecu	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
v 36. mesecu	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
v 48. mesecu	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
v 60. mesecu	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Razmerje ogroženosti ^a		0,73
95-% IZ		(0,61; 0,87)
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potrjen objektivni odziv (BICR)		
(95-% IZ)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Popolni odziv (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Delni odziv (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Mediana trajanja odziva^g		
Meseci (razpon)	NE (50,89–NE)	19,38 (15,38–25,10)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.

^b Na osnovi stratificiranega testa log-rank.

^c p-vrednost v primerjavi z alfa 0,002 za dosego statističnega pomena.

^d Za stratum prilagojena razlika.

^e Na osnovi stratificiranega DerSimonian-Lairdovega testa.

^f p-vrednost v primerjavi z alfa 0,001 za dosego statističnega pomena.

^g Izračunano z uporabo Kaplan-Meierjeve metode.

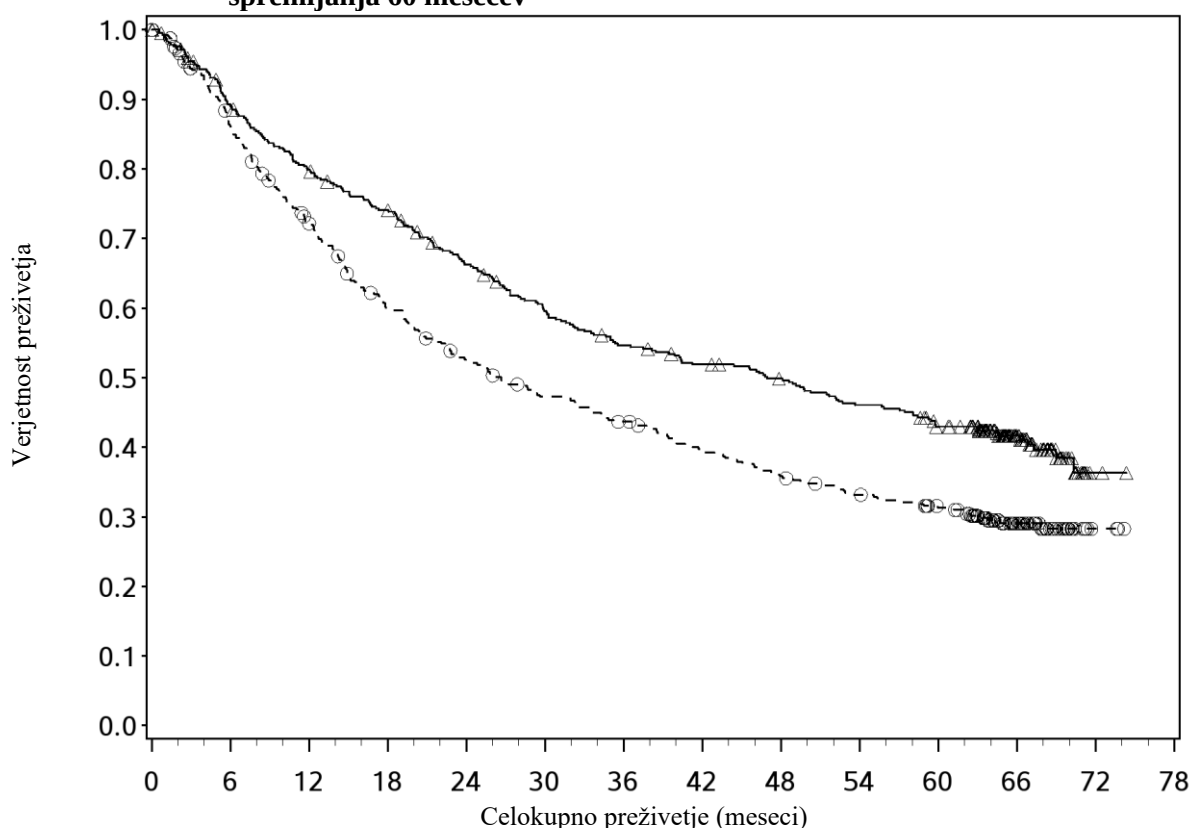
^h p-vrednost v primerjavi z alfa 0,009 za dosego statističnega pomena.

“+” označuje krnjene podatke.

NE = neocenljivo

* Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan 26. februar 2021.

Slika 8: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214) – najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev



Število ogroženih oseb													
nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 242/425), mediana in 95,0-% IZ: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- sunitinib (dogodki: 282/422), mediana in 95,0-% IZ: 26,64 (22,08; 33,54)

Po najmanj 24-mesečnem spremljanju vseh bolnikov je bila izvedena dopolnjena opisna analiza OS. V času te analize je razmerje ogroženosti znašalo 0,66 (99,8-% IZ 0,48–0,91) s 166/425 dogodkov v skupini kombiniranega zdravljenja in z 209/422 dogodkov v skupini zdravljenja s sunitinibom. Pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so korist za OS v skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi s skupino s sunitinibom opazili ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri ekspresiji PD-L1 tumorja ≥ 1 % mediana OS v skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ni bila dosežena, v skupini s sunitinibom pa je znašala 19,61 meseca (HR = 0,52; 95-% IZ: 0,34; 0,78). Pri ekspresiji PD-L1 tumorja < 1 % je mediana OS v skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom znašala 34,7 meseca, v skupini s sunitinibom pa 32,2 meseca (HR = 0,70; 95-% IZ: 0,54; 0,92).

V študiji CA209214 je bilo randomiziranih tudi 249 bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom po kriterijih IMDC na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (n = 125) ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 124). Ti bolniki niso bili obravnavani kot del primarne populacije za vrednotenje učinkovitosti. Po najkrajšem obdobju spremljanja 24 mesecev je razmerje ogroženosti za OS pri bolnikih z ugodnim prognostičnim obetom, ki so prejeli ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom, v primerjavi s sunitinibom, znašalo 1,13 (95-% IZ: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Po najmanj 60-mesečnem spremljanju je razmerje ogroženosti za OS znašalo 0,94 (95-% IZ: 0,65; 1,37).

O uporabi ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom za prvo linijo zdravljenja RCC pri bolnikih z le nesvetlocelično histologijo ni podatkov.

Bolniki, stari ≥ 75 let, so predstavljali 8 % vseh bolnikov s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom v študiji CA209214. V tej podskupini bolnikov je po najkrajšem obdobju spremljanja 17,5 meseca kombinacija ipilimumaba in nivolumaba imela numerično manjši učinek na OS (HR 0,97; 95-% IZ: 0,48; 1,95) v primerjavi s celotno populacijo. Zaradi majhne velikosti te podskupine pa definitivnih zaključkov na osnovi teh podatkov ni mogoče navesti.

Prva linija zdravljenja nedrobnoceličnega pljučnega raka

Randomizirana študija 3. faze uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s 4 cikli kemoterapije na osnovi platine (CA2099LA)

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA2099LA). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim neskvamoznim ali ploščatoceličnim NSCLC v IV. stadiju ali njegovo ponovitvijo (v skladu s 7. klasifikacijo Mednarodnega združenja za raziskovanje pljučnega raka), ki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in se predhodno niso zdravili s protitumorskimi zdravili (vključno z zaviralci EGFR in ALK). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Bolnike s senzitacijskimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK, aktivnimi (nezdravljenimi) zasevki v možganih, karcinomatoznim meningitisom, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim ali manjšajočim se odmerkom kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan. Randomizacija je bila razslojena glede na histologijo tumorja (ploščatocelični v primerjavi z neskvamoznim), nivo ekspresije PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 %) in spol (moški v primerjavi z ženskami).

Skupno 719 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo na osnovi platine ($n = 361$) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine ($n = 358$). Bolniki v skupini z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo na osnovi platine so prejeli ipilimumab v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne in 2 cikla kemoterapije na osnovi platine na vsake 3 tedne. Bolniki v skupini s kemoterapijo so prejeli 4 cikle kemoterapije na osnovi platine na vsake 3 tedne.

Bolniki z neskvamozno obliko tumorja so opcijsko lahko prejeli vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom. Kemoterapija na osnovi platine je obsegala karboplatin (AUC 5 ali 6) in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 ali cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 pri neskvamoznem NSCLC oziroma karboplatin (AUC 6) in paklitaksel v odmerku 200 mg/m^2 pri ploščatoceličnem NSCLC.

Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ocenil, da je prisotna klinična korist zdravljenja. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji. Vrednotenje tumorja je bilo prvih 12 mesecev po vključitvi v študijo izvedeno na vsakih 6 tednov po prvem odmerku, nato pa na vsakih 12 tednov in je trajalo do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja v okviru študije.

V študiji CA2099LA so bile izhodiščne lastnosti med vsemi skupinami zdravljenja na splošno uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon: 26–86), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 10 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (89 %) in moškega spola (70 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (31 %) ali 1 (68 %). Pri 57 % bolnikov je bil PD-L1 ≥ 1 %, pri 37 % bolnikov pa je bil PD-L1 < 1 %. 31 % bolnikov je imelo ploščatocelično, 69 % bolnikov pa neskvamozno histologijo. 17 % bolnikov je imelo zasevke v

možganih. 86 % bolnikov je bilo nekdanjih/aktivnih kadilcev. Noben bolnik se predhodno ni zdravil z imunoterapijo.

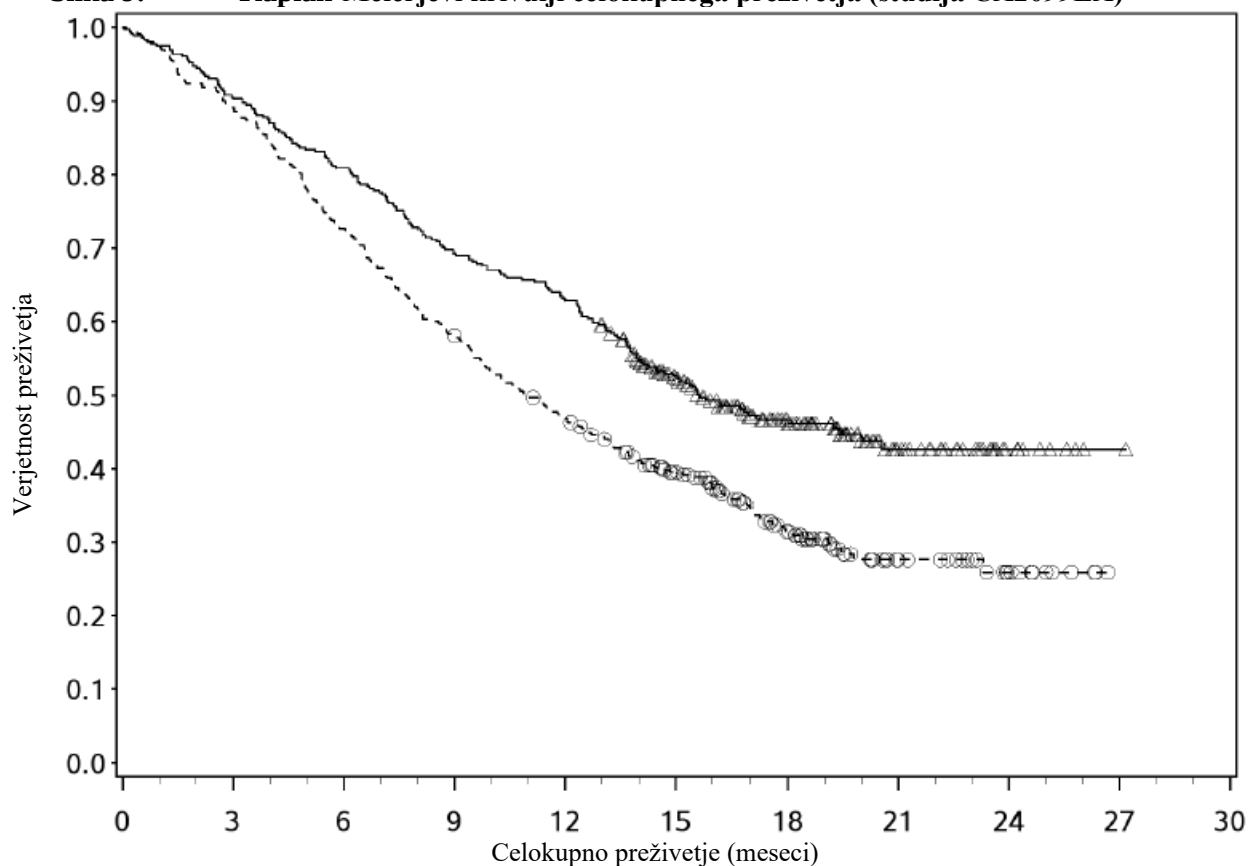
Primarno merilo izida učinkovitosti v študiji CA2099LA je bilo celokupno preživetje (OS). Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), delež objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva, ki so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Študija je pri vnaprej predvideni vmesni analizi, ko je bilo obdelanih 351 dogodkov (87 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo), pokazala statistično pomembno korist za OS, PFS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo na osnovi platine, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s kemoterapijo na osnovi platine. Najkrajše obdobje spremljanja OS je znašalo 8,1 meseca.

Rezultati učinkovitosti so prikazani na sliki 9 (dopolnjena analiza OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,7 meseca) in v preglednici 14 (primarna analiza z najkrajšim obdobjem spremljanja 8,1 meseca).

Dopolnjena analiza učinkovitosti je bila opravljena, ko so vse bolnike spremljali najmanj 12,7 meseca (glejte sliko 9). V času te analize je razmerje ogroženosti za OS znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,55; 0,80), razmerje ogroženosti za PFS pa 0,68 (95-% IZ: 0,57; 0,82).

Slika 9: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA2099LA)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab + kemoterapija										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
kemoterapija										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (dogodki: 190/361), mediana in 95-% IZ: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- kemoterapija (dogodki: 242/358), mediana in 95-% IZ: 10,91 (9,46; 12,55)

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti (študija CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapija (n = 361)	kemoterapija (n = 358)
Celokupno preživetje		
Dogodki	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Razmerje ogroženosti (96,71-% IZ) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
stratificirana log-rank p-vrednost ^b	0,0006	
Mediana (mesece) (95-% IZ)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Razmerje ogroženosti (97,48-% IZ) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
stratificirana log-rank p-vrednost ^c	0,0001	
Mediana (mesece) ^d (95-% IZ)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Delež celokupnega odziva^e		
(95-% IZ)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
stratificirani CMH test, p-vrednost ^f	0,0003	
Popolni odziv (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Delni odziv (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Trajanje odziva		
Mediana (mesece) (95-% IZ) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev ^g	74	41

^a Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

^b p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0329 za to vmesno analizo.

^c p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0252 za to vmesno analizo.

^d Kaplan-Meierjeva ocena.

^e Delež s popolnim ali delnim odzivom; IZ na osnovi metode Clopper-Pearson.

^f p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,025 za to vmesno analizo.

^g Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene za trajanje odziva.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 28,8 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 41,1 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD-1, anti-PD-L1 in anti-CTLA4) zdravilo 3,9 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 27,9 % bolnikov.

V študiji CA2099LA je bila pri opisni analizi po podskupinah v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo, dokazana korist za OS, in sicer pri bolnikih s ploščatocelično histologijo (HR [95-% IZ] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) in bolnikih z neskvamozno histologijo (HR [95-% IZ] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Preglednica 15 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za celokupno preživetje (OS), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnapij določenih analizah podskupin.

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapija	kemo- terapija	ipilimumab + nivolumab + kemoterapija	kemo- terapija	ipilimumab + nivolumab + kemoterapija	kemo- terapija	ipilimumab + nivolumab + kemoterapija	kemo- terapija
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % do 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
OS razmerje ogroženosti (95-% IZ)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS razmerje ogroženosti (95-% IZ)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

V študijo CA2099LA je bilo skupno vključenih 70 bolnikov z NSCLC, starih ≥ 75 let (37 bolnikov v skupino zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo ter 33 bolnikov v skupino zdravljenja s kemoterapijo). V tej študijski podskupini je pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo HR za OS znašal 1,36 (95-% IZ: 0,74; 2,52), HR za PFS pa 1,12 (95-% IZ: 0,64; 1,96). V skupini zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je ORR znašal 27,0 %, v skupini s kemoterapijo pa 15,2 %. Zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je bilo prekinjeno pri štirinadestih odstotkih bolnikov, starih ≥ 75 let. Pri tej populaciji bolnikov je na voljo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo.

Pri analizi po podskupinah je bila pri bolnikih, ki niso nikoli kadili, opažena manjša korist za preživetje pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo. Zaradi majhnega števila bolnikov pa definitivnih zaključkov na osnovi teh podatkov ni mogoče navesti.

Maligni mezoteliom plevre

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje uporabe ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209743)

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna, so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209743). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim in predhodno nezdravljenim malignim mezoteliomom plevre epitelioidne ali neepitelioidne histologije in s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, ki se v 14 dneh pred prvim zdravljenjem v študiji niso zdravili s paliativno radioterapijo. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Bolnike s primitivnim mezoteliomom peritoneja, perikarda, testisov ali vaginalne tunike, z boleznijo pljučnega intersticija, aktivno avtoimunske bolezni, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in zasevki v možganih (razen v primeru njihove kirurške odstranitve ali zdravljenja s stereotaksično radioterapijo ter brez njihovega pojava v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo) so iz preskušanja izključili. Randomizacija je bila razslojena glede na histologijo (epitelioidni subtip v primerjavi s sarkomatoidnim subtipom ali subtipom mešane histologije) in spol (moški v primerjavi z ženskami).

Skupno 605 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (n = 303) ali kemoterapijo (n = 302). Bolniki v skupini zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so prejeli ipilimumab v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske

infuzije vsaka 2 tedna, zdravljenje pa je trajalo do 2 leti. Bolniki v skupini zdravljenja s kemoterapijo so prejeli do 6 ciklov kemoterapije (vsak cikel na 21 dni). Kemoterapija je vključevala cisplatin v odmerku 75 mg/m² in pemetreksed v odmerku 500 mg/m² ali karboplatin 5 AUC in pemetreksed v odmerku 500 mg/m².

Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ocenil, da je prisotna klinična korist zdravljenja. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji. Vrednotenje tumorja je bilo prvih 12 mesecev po vključitvi v študijo izvedeno na vsakih 6 tednov po prvem odmerku, nato pa na vsakih 12 tednov in je trajalo do napredovanja bolezni ali ukinitve študijskega zdravljenja.

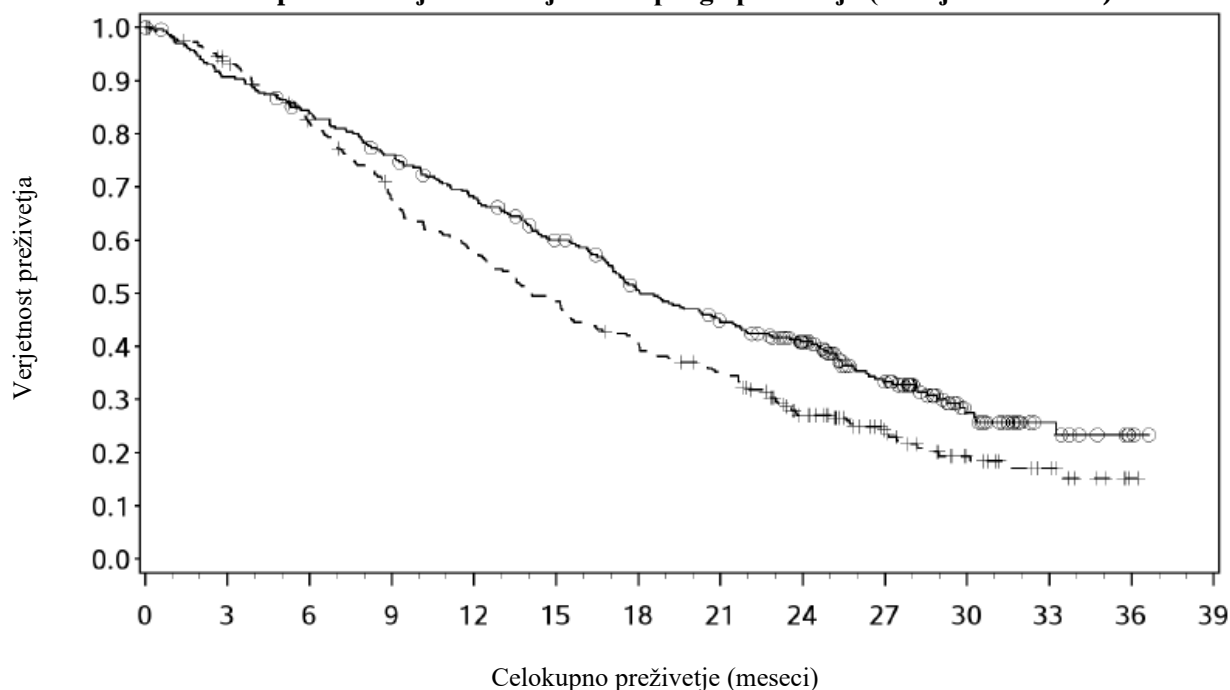
V študiji CA209743 so bile izhodiščne lastnosti med vsemi skupinami zdravljenja na splošno uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 69 let (razpon: 25–89), 72 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 26 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (85 %) in moškega spola (77 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (40 %) ali 1 (60 %). Pri 80 % bolnikov je bil PD-L1 ≥ 1 %, pri 20 % pa je bil PD-L1 < 1 %. 75 % bolnikov je imelo epiteloidno histologijo, 25 % bolnikov pa neepiteloidno histologijo.

Primarno merilo izida učinkovitosti v študiji CA209743 je bilo celokupno preživetje (OS). Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), delež objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva, ki so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) na osnovi meril RECIST, prilagojenih za mezoteliom plevre. Opisne analize za te sekundarne opazovane dogodke so predstavljene v preglednici 16.

Študija je pri vnaprej predvideni vmesni analizi, ko je bilo obdelanih 419 dogodkov (89 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) pokazala statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje s kemoterapijo. Najkrajše obdobje spremljanja OS je znašalo 22 mesecev.

Rezultati učinkovitosti so prikazani na sliki 10 in v preglednici 16.

Slika 10: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209743)



Število ogroženih oseb													
nivolumab + ipilimumab													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
kemoterapija													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 200/303), mediana in 95-% IZ: 18,07 (16,82; 21,45)
 ---+--- kemoterapija (dogodki: 219/302), mediana in 95-% IZ: 14,09 (12,45; 16,23)

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti v študiji CA209743

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	kemoterapija (n = 302)
Celokupno preživetje		
Dogodki	200 (66 %)	219 (73 %)
Razmerje ogroženosti (96,6-% IZ) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
stratificirana log-rank p-vrednost ^b	0,002	
Mediana (mesece) ^c (95-% IZ)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu ^c	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	218 (72 %)	209 (69 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (mesece) ^c (95-% IZ)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Delež celokupnega odziva		
(95-% IZ)	40 % (34,1; 45,4)	43 % (37,1; 48,5)
Popolni odziv (CR)	1,7 %	0
Delni odziv (PR)	38 %	43 %

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	kemoterapija (n = 302)
Trajanje odziva		
Mediana (meseci) ^c (95-% IZ)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^a Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti.

^b p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0345 za to vmesno analizo.

^c Kaplan-Meierjeva ocena.

V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 44,2 % bolnikov, v skupini z zdravljenjem s kemoterapijo pa 40,7 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD-1, anti-PD-L1 in anti-CTLA4) zdravilo 3,3 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 20,2 % bolnikov.

Preglednica 17 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za celokupno preživetje (OS), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na histologijo pri vnaprej določenih analizah podskupin.

Preglednica 17: Rezultati učinkovitosti glede na histologijo (študija CA209743)

	epiteloidna (n = 471)		ne-epiteloidna (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	kemoterapija (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	kemoterapija (n = 67)
Celokupno preživetje				
Dogodki	157	164	43	55
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Delež celokupnega odziva (95-% IZ)^b	38,6 % (32,3; 45,1)	47,2 % (40,7; 53,8)	43,3 % (31,2; 56,0)	26,9 % (16,8; 39,1)
Trajanje odziva	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (meseci) (95-% IZ) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; NP)	(2,79; 7,03)

^a Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

^b Interval zaupanja na osnovi metode Clopper-Pearson.

^c Mediana, izračunana na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Preglednica 18 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za celokupno preživetje (OS), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na izhodiščno ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih analizah podskupin.

Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	kemoterapija (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	kemoterapija (n = 219)
Celokupno preživetje				
Dogodki	40	58	150	157
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (meseci) (95-% IZ) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meseci) (95-% IZ) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Delež celokupnega odziva (95-% IZ) ^c	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5 % (27,7; 50,2)	43,5 % (37,1; 50,2)	44,3 % (37,6; 51,1)

^a Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

^c Mediana, izračunana na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

^b Interval zaupanja na osnovi metode Clopper-Pearson.

V študijo CA209743 je bilo skupno vključenih 157 bolnikov z MPM, starih ≥ 75 let (78 bolnikov v skupino zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom in 79 bolnikov v skupino zdravljenja s kemoterapijo). V tej študijski podskupini je pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo HR za OS znašal 1,02 (95-% IZ: 0,70; 1,48). V primerjavi z vsemi bolniki, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, so pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, opazili večji delež resnih neželenih učinkov in večji delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Zaradi eksploratorne narave analize te podskupine pa definitivnih zaključkov ni mogoče navesti.

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H, ki se še niso zdravili zaradi metastaz

Varnost in učinkovitost uporabe ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 240 mg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke z znanim statusom MSI-H ali dMMR tumorja so ocenili v randomizirani, večskupinski, odprti študiji 3. faze (CA2098HW). Preučevane skupine zdravljenja so vključevale nivolumab v monoterapiji, nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom ali kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Status MSI-H ali dMMR tumorja so določili v skladu z običajno lokalno prakso z uporabo testa PCR, sekvenciranja naslednje generacije ali imunohistokemije. Oceno statusa MSI-H s testom PCR (Idylla MSI) in oceno statusa dMMR z imunohistokemijo (test Omnis MMR) v centralnem laboratoriju so izvedli retrospektivno z uporabo vzorcev tumorja bolnikov, uporabljenih za določanje statusa MSI-H/dMMR v lokalnih laboratorijih. Bolniki, pri katerih so v centralnem laboratoriju z enim od navedenih testov potrdili status MSI-H/dMMR, so predstavljali primarno populacijo za oceno učinkovitosti. Iz študije so bili izključeni bolniki z metastazami v možganih, ki so bili simptomatski, imeli aktivno avtoimunsko bolezen, uporabljali sistemske kortikosteroide ali

imunosupresive oziroma se zdravili z zaviralci kontrolnih točk. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto tumorja (na desni ali levi strani). Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela kemoterapijo, so lahko začeli prejemati kombinirano zdravljenje z ipilimumabom in nivolumabom, ko je prišlo do napredovanja bolezni po oceni BICR.

V študiji so randomizirali skupno 303 bolnike, ki se še niso zdravili zaradi metastaz, in sicer 202 bolnika v skupino, ki je prejela nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, in 101 bolnika v skupino, ki je prejela kemoterapijo. Med temi bolniki jih je 255 imelo status MSI-H/dMMR, ki so ga potrdili v centralnem laboratoriju, in sicer 171 bolnikov v skupini, ki je prejela ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom, in 84 bolnikov v skupini, ki je prejela kemoterapijo. Bolniki v skupini, ki je prejela ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom, so prejeli ipilimumab v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 240 mg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini s kemoterapijo so prejeli: mFOLFOX6 (oksaliplatin, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek oksaliplatina 85 mg/m², levkovorina 400 mg/m² in fluorouracila 400 mg/m², ki mu je sledil odmerek fluorouracila 2400 mg/m² v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m², apliciran pred shemo mFOLFOX6, vsaka 2 tedna, ali FOLFIRI (irinotekan, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek irinotekana 180 mg/m², levkovorina 400 mg/m² in fluorouracila 400 mg/m² ter fluorouracil v odmerku 2400 mg/m² v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m², apliciran pred shemo FOLFIRI, vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Ocene tumorjev po merilih RECIST različice 1.1 so prvih 24 tednov izvajali vsakih 6 tednov, nato do 96. tedna vsakih 8 tednov, do 146. tedna vsakih 16 tednov in zatem vsakih 24 tednov.

Izhodiščne lastnosti vseh randomiziranih bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni, so bile naslednje: mediana starosti je bila 63 let (razpon: od 21 do 87), 46 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 18 % bolnikov pa ≥ 75 let; 46 % bolnikov je bilo moškega spola in 86 % bolnikov je bilo belcev. Izhodiščni oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG sta bili 0 (54 %) in ≥ 1 (46 %); tumor je bil pri 68 % bolnikov na desni strani in pri 32 % bolnikov na levi strani; od 223 bolnikov z znanim statusom jih je 39 imelo potrjen Lynchev sindrom. Izhodiščne lastnosti bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni in pri katerih so v centralnem laboratoriju potrdili status MSI-H/dMMR, so bile konsistentne z izhodiščnimi lastnostmi vseh randomiziranih, predhodno nezdravljenih bolnikov. Od 101 bolnika, randomiziranega na prejetje kemoterapije, jih je 88 prejelo kemoterapijo po protokolu, ki je vključevala režime z oksaliplatinom (58 %) in režime z irinotekanom (42 %). Poleg tega je 66 bolnikov prejelo tudi tarčno zdravlilo, in sicer bevacizumab (64 %) ali cetuksimab (11 %).

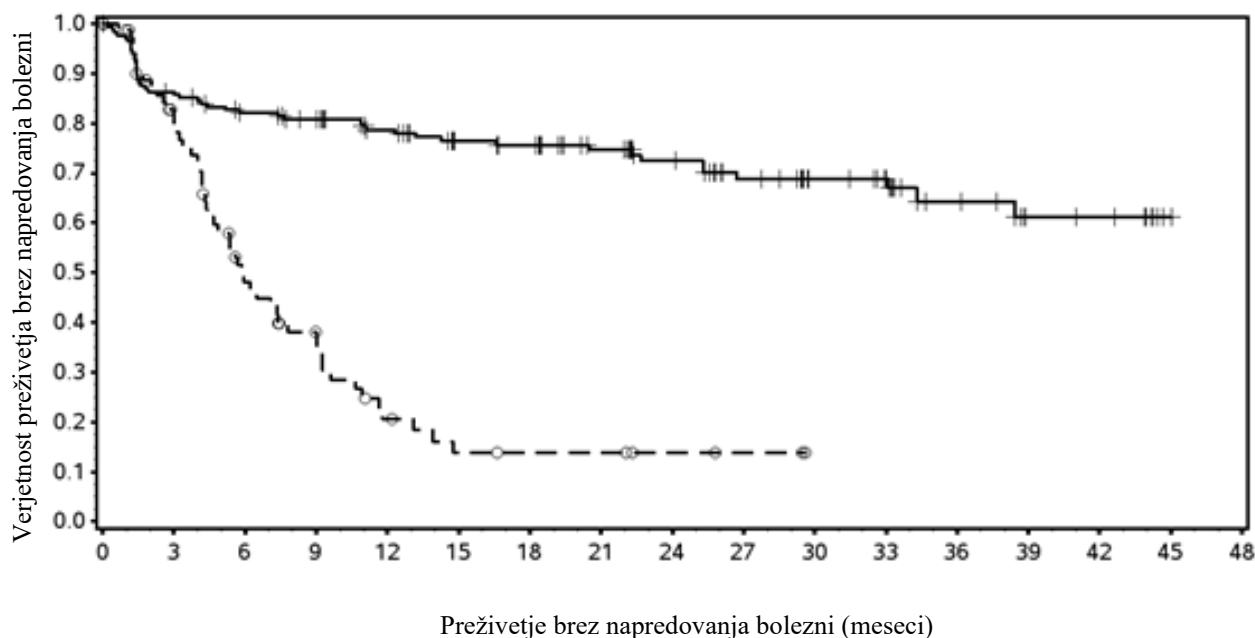
Primarno merilo izida učinkovitosti v študiji je bilo PFS po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1. Dodatna merila učinkovitosti so vključevala ORR po oceni BICR, OS in trajanje odziva.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil ob načrtovani vmesni analizi dosežen, saj so ugotovili statistično pomembno izboljšanje PFS po oceni BICR pri bolnikih z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju, v skupini, ki je prejela ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejela kemoterapijo. Rezultati PFS po oceni BICR so predstavljeni v preglednici 19 in na sliki 11. V času te vmesne analize drugih opazovanih dogodkov, vključno s podatki iz skupine, ki je prejela nivolumab v monoterapiji, niso preskusili zaradi hierarhije preskusov.

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja raka debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenega v centralnem laboratoriju (CA2098HW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	kemoterapija (n = 84)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	48 (28 %)	52 (62 %)
Razmerje ogroženosti	0,21	
95-% IZ	(0,14; 0,32)	
p-vrednost ^b	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	ni doseženo (38,4; ni doseženo)	5,9 (4,4; 7,8)
^a Mediana spremljanja 31,5 meseca (razpon: od 6,1 do 48,4 meseca).		
^b Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.		

Slika 11: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju (CA2098HW)



Število ogroženih oseb																
nivolumab + ipilimumab																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
kemoterapija																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 48/171), mediana in 95-% IZ: ni podatka (38,44; ni podatka)
 ---o--- kemoterapija (dogodki: 52/84), mediana in 95-% IZ: 5,85 (4,37; 7,79)

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg za zdravljenje metastatskega dMMR ali MSI-H raka debelega črevesa in danke so vrednotili v multicentrični, odprti, enoskupinski študiji 2. faze (CA209142).

V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) z lokalno določenim dMMR ali MSI-H statusom, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju s fluoropirimidinom in oksaliplatinom ali irinotekanom oziroma tistih bolnikov, ki takšnega zdravljenja niso prenašali. Pri

bolnikih, pri katerih je bilo nazadnje uvedeno adjuvantno zdravljenje, je bolezen morala napredovati med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zaključku zadnjega adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in so bili vključeni ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemske zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili.

Skupno 119 bolnikov se je zdravilo z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki so ga prejemali v obliki 90-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST, različica 1.1, so prvih 24 tednov izvajali na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) po oceni raziskovalca. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) in stopnja obvladovanja bolezni. Analiza ORR je vključevala trajanje odziva in čas do nastopa odziva. Eksplorativna merila izida učinkovitosti so vključevala preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS).

Mediana starost bolnikov je bila 58 let (razpon: 21–88), 32 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9 % bolnikov pa ≥ 75 let. 59 % bolnikov je bilo moškega spola in 92 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (45 %) ali 1 (55 %). Mutacije BRAF so bile prisotne pri 25 % bolnikov, mutacije KRAS pri 37 % bolnikov, pri 12 % bolnikov pa stanje mutacij ni bilo znano. Od 119 zdravljenih bolnikov se je 109 bolnikov predhodno zdravilo s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina zaradi metastaz, 9 bolnikov pa adjuvantno. Pred vključitvijo v študijo je od 119 zdravljenih bolnikov 118 bolnikov (99 %) kot del predhodnega zdravljenja prejemalo fluorouracil, 111 bolnikov (93 %) oksaliplatin, 87 bolnikov (73 %) pa irinotekan. 82 bolnikov (69 %) se je predhodno zdravilo s fluoropirimidinom, oksaliplatinom in irinotekanom. Z enim predhodnim zdravljenjem se je zdravilo 23 % bolnikov, z dvema 36 % bolnikov, s tremi 24 % bolnikov, s štirimi predhodnimi zdravljenji ali več pa 16 % bolnikov. Z zaviralcem EGFR se je predhodno zdravilo 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti (najkrajše obdobje spremljanja 46,9 meseca; mediana spremljanja 51,1 meseca) so prikazani v preglednici 20.

Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti (študija CA209142) pri bolnikih dMMR ali MSI-H CRC*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Potrjeni objektivni odziv, n (%)	77 (64,7)
(95-% IZ)	(55,4; 73,2)
Popolni odziv (CR), n (%)	15 (12,6)
Delni odziv (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	25 (21,0)
Trajanje odziva	
Mediana (razpon), meseci	ND (1,4; 58,0+)
Mediana časa do odziva	
Meseci (razpon)	2,8 (1,1; 37,1)

* po oceni raziskovalca

“+” označuje krnjene podatke.

ND = ni doseženo

Po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) je ORR znašal 61,3 % (95-% IZ: 52,0; 70,1), vključno z deležem popolnega odziva (CR) 20,2 % (95-% IZ: 13,4; 28,5), deležem delnega odziva (PR) 41,2 % (95-% IZ: 32,2; 50,6) in deležem stabilne bolezni, o kateri so poročali pri

22,7 % bolnikov. Ocena BICR je v glavnem konsistentna z oceno raziskovalcev. Potrjene odzive so opazili ne glede na status mutacij BRAF ali KRAS in nivoje ekspresije PD-L1 tumorja.

Od 119 bolnikov je bilo 11 bolnikov (9,2 %) starih ≥ 75 let. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je ORR po oceni raziskovalca znašal 45,5 % (95-% IZ: 16,7; 76,6).

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Randomizirana študija 3. faze ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi s kemoterapijo pri prvi liniji zdravljenja (študija CA209648)

Varnost in učinkovitost ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom so vrednotili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji 3. faze (študija CA209648). V študijo so vključili odrasle bolnike (stare 18 let ali starejše) s predhodno nezdravljenim, neoperabilnim, napredujočim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma). Bolnike so vključili ne glede na status ekspresije PD-L1 tumorja, ekspresijo PD-L1 tumorskih celic pa so določili s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Bolniki so morali imeti ploščatocelični karcinom ali adenoskvamozni karcinom požiralnika, ki ni bil primeren za zdravljenje s kemoradiacijo in/ali operativno. Predhodno adjuvantno, neoadjuvantno ali definitivno zdravljenje s kemoterapijo, radioterapijo ali kemoradioterapijo je bilo dovoljeno, če je bilo kot del začetnega režima kurativnega zdravljenja pred vključitvijo v preskušanje. Bolnike, ki so imeli izhodiščno oceno stanja telesne zmogljivosti ≥ 2 , zasevke v možganih, ki so povzročali simptome, aktivno avtoimunske bolezni, so uporabljali sistemske kortikosteroide ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz študije izključili. Randomizacija je bila razslojena glede na status PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno), regijo (vzhodna Azija v primerjavi s preostalo Azijo v primerjavi s preostalim svetom), stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (0 v primerjavi z 1) in število organov z metastazami (≤ 1 v primerjavi z ≥ 2).

Skupno 649 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ($n = 325$) ali s kemoterapijo ($n = 324$). Od teh bolnikov je 315 bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, 158 bolnikov v skupini zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom in 157 bolnikov v skupini zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki v skupini zdravljenja z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom so prejeli ipilimumab v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini zdravljenja s kemoterapijo so prejeli fluorouracil v odmerku 800 mg/m²/dan intravensko na 1. do 5. dan (5 dni) in cisplatin v odmerku 80 mg/m² intravensko na 1. dan (4-tedenski cikel). Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. Bolniki pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka ipilimumaba, so lahko nadaljevali zdravljenje z nivolumabom kot samostojnim zdravilom.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starost bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % je bila 63 let (razpon: 26–85), 8,2 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 81,8 % bolnikov je bilo moškega spola, 73,1 % bolnikov je bilo Azijcev in 23,3 % bolnikov belcev. Bolniki so imeli histološko potrjen ploščatocelični karcinom (98,9 %) ali adenoskvamozni karcinom (1,1 %) požiralnika. Izhodiščna ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (45,2 %) ali 1 (54,8 %).

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR)) in celokupno preživetje, ovrednoteno pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Sekundarni opazovani dogodki pri vnaprej določenih hierarhičnih testiranjih so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno z BICR) in delež objektivnega odziva (ocenjeno z BICR) pri vseh randomiziranih bolnikih. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST različica 1.1 so do vključno 48. tedna izvajali vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Pri primarni vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 13,1 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	kemoterapija^a (n = 157)
Celokupno preživetje		
Dogodki	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Razmerje ogroženosti (98,6-% IZ) ^b	0,64 (0,46; 0,90)	
p-vrednost ^c	0,0010	
Mediana (95-% IZ) (meseci) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni^e		
Dogodki	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Razmerje ogroženosti (98,5-% IZ) ^b	1,02 (0,73; 1,43)	
p-vrednost ^c	0,8958	
Mediana (95-% IZ) (meseci) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Delež objektivnega odziva, n (%)^e	56 (35,4)	31 (19,7)
(95-% IZ)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Popolni odziv	28 (17,7)	8 (5,1)
Delni odziv	28 (17,7)	23 (14,6)
Trajanje odziva^e		
Mediana (95-% IZ) (meseci) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Razpon	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracil in cisplatin.

^b Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

^c Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.

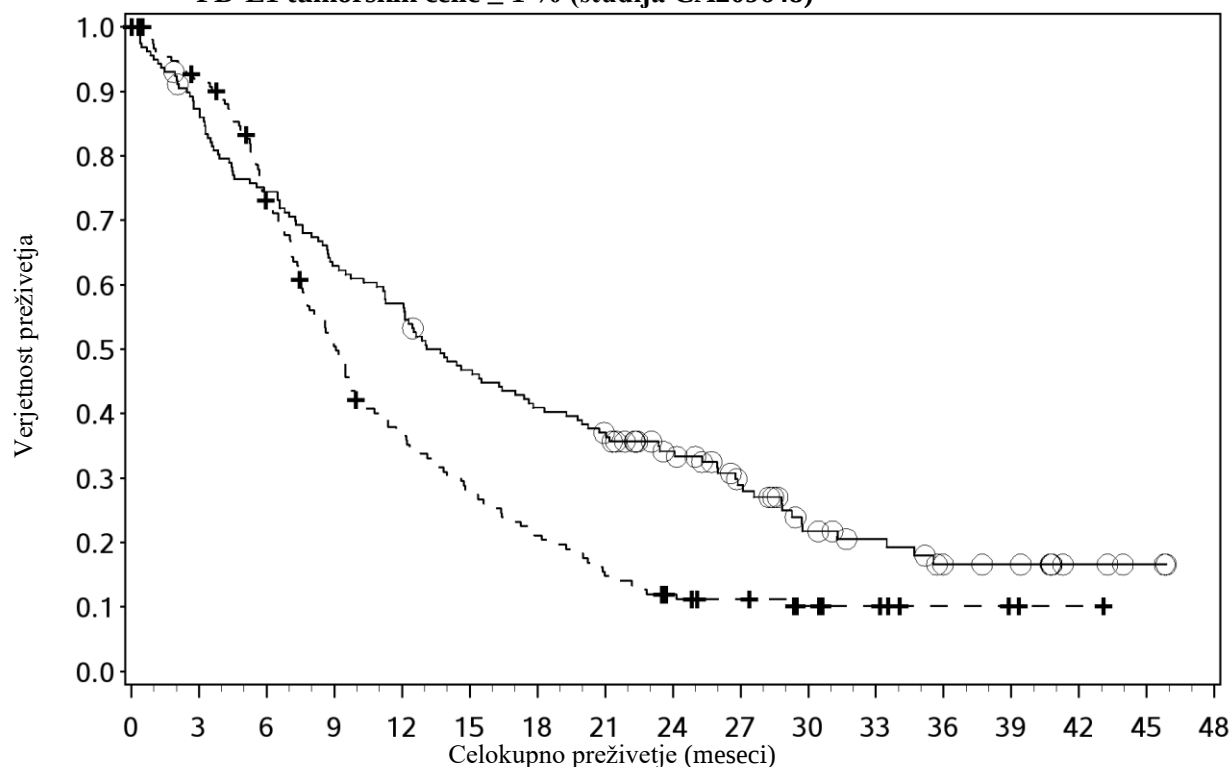
^d Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

^e Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Pri dopoljnjeni opisni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev je bilo izboljšanje za celokupno preživetje konsistentno s primarno analizo. Mediana celokupnega preživetja je znašala 13,70 meseca (95-% IZ: 11,24; 17,41) za ipilimumab in nivolumab v primerjavi z 9,07 meseca (95-% IZ: 7,69; 10,02) za kemoterapijo (HR = 0,63; 95-% IZ: 0,49; 0,82). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 4,04 meseca (95-% IZ: 2,40; 4,93) za ipilimumab in nivolumab v primerjavi s 4,44 meseca (95-% IZ: 2,89; 5,82) za kemoterapijo (HR = 1,02; 95-% IZ: 0,77; 1,34). Delež objektivnega odziva je znašal 35,4 % (95-% IZ: 28,0; 43,4) za ipilimumab in nivolumab v primerjavi z 19,7 % (95-% IZ: 13,8; 26,8) za kemoterapijo.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev sta prikazani na sliki 12.

Slika 12: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic $\geq 1\%$ (študija CA209648)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

kemoterapija

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 119/158), mediana in 95-% IZ: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- kemoterapija (dogodki: 130/157), mediana in 95-% IZ: 9,07 (7,69; 10,02)

Na osnovi podatkov na presečni dan 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Hepatocelularni karcinom

Varnost in učinkovitost uporabe ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (HCC) so ocenili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji 3. faze (CA2099DW). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim HCC, stopnjo A po Child-Pughu, oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in brez predhodnega sistemskega zdravljenja zaradi napredovale bolezni. Ezofagogastroduodenoskopija ni bila obvezna pred vključitvijo. V študijo so bili vključeni odrasli, pri katerih bolezen ni bila primerna za kirurško in/ali lokoregionalno zdravljenje ali pa je po tovrstnem zdravljenju napredovala. Predhodno neoadjuvantno ali adjuvantno sistemsko zdravljenje je bilo dovoljeno. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zasevki v možganih ali leptomeningah, predhodno presaditvijo jeter, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravlili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV) so iz študije izključili. Randomizacija je bila stratificirana glede na etiologijo (HBV oz. HCV oz. nevirusni vzrok), makrovaskularno invazijo in/ali razširjenost zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in vrednosti alfa-fetoproteina (≥ 400 ali < 400 ng/ml).

Skupno 668 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ($n = 335$) ali zdravilom po izbiri raziskovalca ($n = 333$), bodisi lenvatinibom ali sorafenibom. V

skupini, ki je prejela zdravilo po izbiri raziskovalca, je 85 % zdravljenih bolnikov prejelo lenvatinib, 15 % pa sorafenib. Bolniki v skupini, ki je prejela ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom, so prejeli ipilimumab v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo po izbiri raziskovalca, so prejeli bodisi lenvatinib v odmerku 8 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso < 60 kg) ali 12 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso ≥ 60 kg) oziroma sorafenib v odmerku 400 mg peroralno dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Vrednotenje tumorja so izvedli ob izhodišču, po randomizaciji v 9. tednu in 16. tednu, nato vsakih 8 tednov do 48. tedna, po tem pa vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni, prekinitve zdravljenja ali začetka nadaljnjega zdravljenja.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti je bila 66 let (razpon: 20–89), 53 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 16 % bolnikov pa ≥ 75 let; 53 % bolnikov je bilo belcev, 44 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 2,2 % je bilo temnopoltih, 82 % je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (71 %) ali 1 (29 %). Štiriintrideset odstotkov (34 %) bolnikov je imelo okužbo s HBV, 28 % je imelo okužbo s HCV, 36 % pa jih ni imelo dokazane okužbe s HBV ali HCV. Devetnajst odstotkov (19 %) bolnikov je imelo alkoholno jetrno bolezen, 11 % pa je imelo nealkoholno maščobno jetrno bolezen. Večina bolnikov je ob izhodišču imela bolezen stopnje C po BCLC (73 %), 19 % je imelo stopnjo B, 6 % pa stopnjo A. Ocene po Child-Pughu 5, 6 in ≥ 7 je imelo 77 %, 20 % oziroma 3 % bolnikov. Skupno 54 % bolnikov je imelo razširjenost zunaj jeter, 25 % je imelo makrovaskularno invazijo in 33 % je imelo vrednosti AFP ≥ 400 µg/l.

Študija je pokazala statistično pomembno korist za OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje po izbiri raziskovalca, tj. z lenvatinibom ali sorafenibom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 22 in na sliki 13.

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja HCC (CA2099DW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib ali sorafenib (n = 333)
Celokupno preživetje		
Dogodki	194 (58 %)	228 (68 %)
Mediana (meseči)	23,7	20,6
(95-% IZ)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
p-vrednost ^c	0,0180	
Delež celokupnega odziva, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95-% IZ)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-vrednost ^e	< 0,0001	
Popolni odziv (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Delni odziv (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Trajanje odziva (meseči)^d		
Mediana	30,4	12,9
(95-% IZ)	(21,2; ni podatka)	(10,2; 31,2)

^a Najkrajše obdobje spremljanja 26,8 meseca. Mediana spremljanja 35,2 meseca.

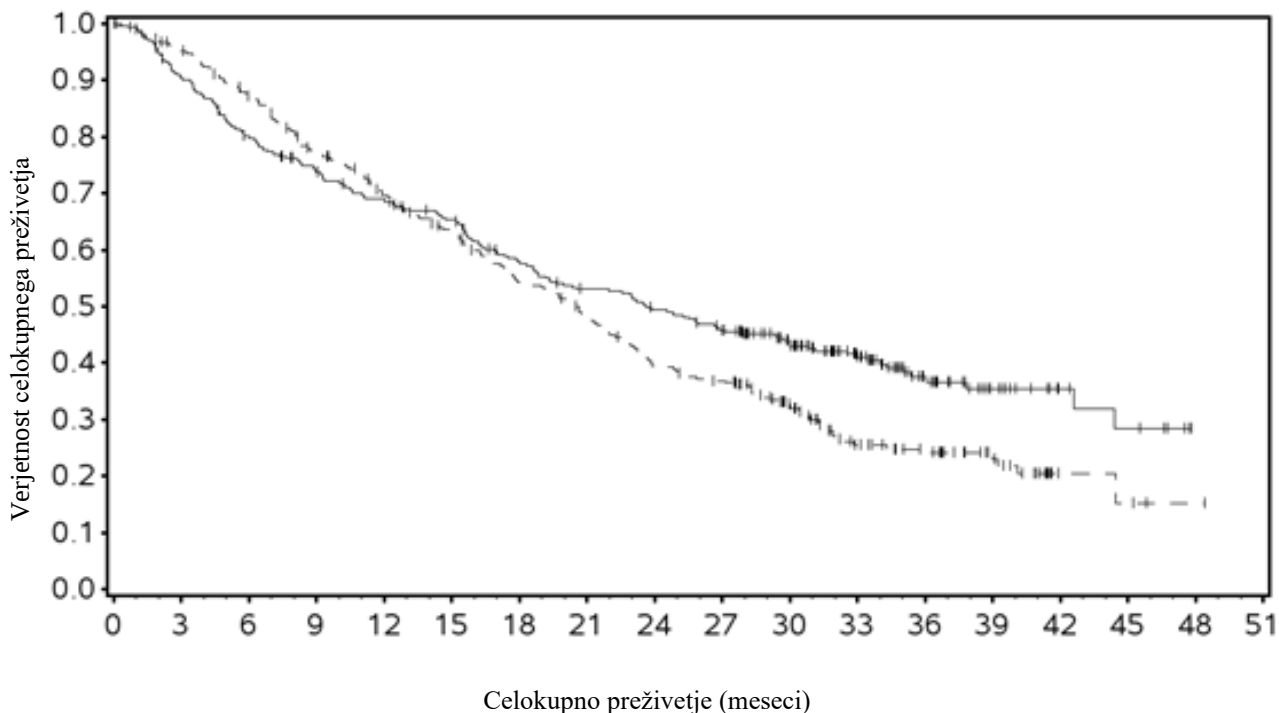
^b Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

^c Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,0257.

^d Po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1.

^e Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,025.

Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja OS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov s HCC (CA2099DW)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

zdravilo po izbiri raziskovalca

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 194/335), mediana in 95-% IZ: 23,66 (18,33; 29,44)

- - + - - - lenvatinib ali sorafenib (dogodki: 228/333), mediana in 95-% IZ: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatrična populacija

Ipilimumab v monoterapiji

Študija CA184070 je bila multicentrična, odprta študija 1. faze s povečevanjem odmerka ipilimumaba, izvedena pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 1 leto do ≤ 21 let z merljivimi/določljivimi, neozdravljivimi, ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi malignimi tumorji brez možnosti kurativnega zdravljenja s standardnimi oblikami zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 13 bolnikov, starih < 12 let, in 20 bolnikov, starih ≥ 12 let. Bolniki so ipilimumab prejeli vsake 3 tedne 4 odmerke, nato pa na vsakih 12 tednov v primeru odsotnosti toksičnosti, ki bi omejevala odmerke in napredovanja bolezni. Primarna opazovana dogodka sta bila varnost in farmakokinetika. Pri bolnikih, starih 12 let in starejših, z napredovalim melanomom, so ipilimumab v odmerku 5 mg/kg prejeli trije bolniki, ipilimumab v odmerku 10 mg/kg pa dva bolnika. Stabilna bolezen je bila dosežena pri dveh bolnikih pri uporabi ipilimumaba v odmerku 5 mg/kg, pri enem s trajanjem > 22 mesecev.

Študija CA184178 je bila nerandomizirana, multicentrična, odprta študija 2. faze, izvedena pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, s predhodno zdravljenim ali nezdravljenim, neoperabilnim malignim melanomom v stadiju III ali stadiju IV. Bolniki so ipilimumab prejemali vsake 3 tedne 4 odmerke. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež 1-letnega preživetja. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti: najboljši celokupni delež odziva (BORR-best overall response rate), stabilna bolezen (SD-stable disease), delež nadzorovane bolezni (DCR-disease control rate) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS-progression free survival) so temeljili na modificiranih kriterijih SZO in so jih ovrednotili raziskovalci. Vrednotili so tudi celokupno preživetje. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno v 12. tednu. Vse bolnike so spremljali najmanj 1 leto. Ipilimumab v odmerku 3 mg/kg so prejemali štirje bolniki, ipilimumab v odmerku 10 mg/kg pa osem bolnikov. Večina

bolnikov je bilo moškega spola (58 %) in belcev (92 %). Mediana starosti je bila 15 let. Stabilna bolezen je bila pri enem bolniku, ki je prejemal ipilimumab v odmerku 3 mg/kg, dosežena za 260 dni, pri enem bolniku, ki je prejemal ipilimumab v odmerku 10 mg/kg, pa za približno 14 mesecev. Pri dveh bolnikih, ki sta prejela ipilimumab v odmerku 10 mg/kg, je bil dosežen delni odziv, pri enem trajni odziv, ki je trajal več kot 1 leto. Dodatni rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 23.

Preglednica 23: Rezultati učinkovitosti v študiji CA184178

	ipilimumab 3 mg/kg N = 4	ipilimumab 10 mg/kg N = 8
1-letno celokupno preživetje (%) (95-% IZ)	75 % (12,8; 96,1)	62,5 % (22,9; 86,1)
Najboljši celokupni delež odziva (%) (95-% IZ)	0 % (0; 60,2)	25 % (3,2; 65,1)
Stabilna bolezen (n/N) ^a	1/4	1/8
Delež nadzorovane bolezn (95-% IZ)	25 % (0,6; 80,6)	37,5 % (8,5; 75,5)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezn (mesece) (95-% IZ)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Mediana celokupnega preživetja (mesece) (95-% IZ)	18,2 (8,9; 18,2)	Ni dosežena (5,2; NE)

^a NE = ni mogoče oceniti

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom

Študija CA209070 je bila odprta, enoskupinska študija 1./2. faze za potrditev odmerka in dodatno oceno največjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo, v kateri so preučevali nivolumab kot samostojno zdravilo in v kombinaciji z ipilimumabom pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih s ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi ali krvnimi tumorji, vključno z nevroblastomom, osteosarkomom, rabdomiosarkomom, Ewingovim sarkomom, napredovalim melanomom, cHL in ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Med 126 zdravljenimi bolniki je bilo 97 pediatričnih bolnikov, starih od 12 mesecev do < 18 let. Od 97 pediatričnih bolnikov se je 64 bolnikov zdravilo z nivolumabom v monoterapiji (3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna), 33 bolnikov pa se je zdravilo z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (prve 4 odmerke nivolumab v odmerku 1 mg/kg ali 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, nato pa nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna). Bolniki so mediano prejeli bodisi 2 odmerka nivolumaba v monoterapiji (razpon: 1, 89) bodisi 2 odmerka ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom (razpon: 1, 24). Glavna primarna merila izida so bila varnost, prenašanje zdravila in protitumorska aktivnost, ki so jih ocenili na podlagi opisnega ORR in OS.

Med 64 pediatričnimi bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je bilo 60 bolnikov z ovrednotenim odzivom (melanom n = 1, solidni tumorji n = 47 in krvni tumorji n = 12). Pri 48 pediatričnih bolnikih z melanomom ali solidnimi tumorji z ovrednotenim odzivom niso opazili objektivnih odzivov. Pri 12 pediatričnih bolnikih s krvnimi tumorji z ovrednotenim odzivom je ORR znašal 25,0 % (95-% IZ: 5,5; 57,2), vključno z 1 popolnim odzivom pri cHL in 2 delnima odzivoma, enim pri cHL in enim pri NHL. Pri opisnih analizah za 64 pediatričnih bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je mediana OS pri bolnikih z melanomom znašala 6,67 meseca (95-% IZ: 5,98; ni podatka), pri bolnikih s solidnimi tumorji 6,14 meseca (95-% IZ: 5,39; 24,67), pri bolnikih s krvnimi tumorji pa ni bila dosežena.

Pri 30 pediatričnih bolnikih z ovrednotenim odzivom, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom (samo solidni tumorji, razen melanoma), niso opazili objektivnih odzivov. Pri 33 pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom, je mediana OS pri opisni analizi znašala 8,25 meseca (95-% IZ: 5,45; 16,95).

Študija CA209908 je bila odprta klinična študija faze 1b/2 s sekvenčnimi skupinami, v kateri so raziskovali uporabo nivolumaba v monoterapiji in uporabo ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom pri pediatričnih in mlajših odraslih bolnikih s primarnimi malignimi boleznimi osrednjega živčevja visoke stopnje, vključno z difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG), gliomom visoke stopnje, meduloblastomom, ependimomom in drugimi podtipi ponavljajočih se malignih bolezni osrednjega živčevja visoke stopnje (npr. pineoblastom, atipični teratoidni/rabdoidni tumor in tumorji osrednjega živčevja pri zarodku). Od 151 pediatričnih bolnikov (starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let), ki so bili vključeni v študijo, se je 77 bolnikov zdravilo z nivolumabom v monoterapiji (3 mg/kg vsaka 2 tedna), 74 bolnikov pa se je zdravilo z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne prve 4 odmerke, nato pa z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg na vsaka 2 tedna. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) v kohorti bolnikov z DIPG, pri vseh ostalih tipih tumorjev pa preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca na osnovi RANO kriterijev. V kohorti bolnikov z DIPG je mediana celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, znašala 10,97 meseca (80-% IZ: 9,92; 12,16), pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa 10,50 meseca (80-% IZ: 9,10; 12,32). Pri vseh ostalih raziskovanih tipih tumorjev osrednjega živčevja pri pediatričnih bolnikih se je mediana preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, gibala v razponu od 1,23 do 2,35 meseca, pri bolnikih, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom pa v razponu od 1,45 do 3,09 meseca. V študiji objektivnega odziva niso opazili, z izjemo enega bolnika z ependimomom, ki se je zdravil z nivolumabom v monoterapiji, pri katerem so opazili delni odziv. Rezultati za celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in delež objektivnega odziva, opaženi v študiji CA209908, ne kažejo na pomembno klinično korist v primerjavi s pričakovanji pri tej populaciji bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko ipilimumaba so raziskovali pri 785 bolnikih z napredujočim melanomom, ki so prejeli indukcijske odmerke v razponu od 0,3 do 10 mg/kg enkrat na vsake 3 tedne, skupaj 4 odmerke. Vrednosti C_{max} , C_{min} in AUC ipilimumaba so bile v preiskovanem razponu odmerkov proporcionalne z odmerkom. Pri ponavljajočem se odmerjanju ipilimumaba na vsake 3 tedne so ugotovili, da se očistek ne spreminja s časom, opaženo pa je bilo tudi minimalno sistemsko kopičenje, kar je razvidno iz indeksa akumulacije 1,5-krat ali manj. Stanje dinamičnega ravnovesja ipilimumaba je bilo doseženo po aplikaciji tretjega odmerka. Na osnovi analize populacijske farmakokinetike so bili ugotovljeni naslednji povprečni (odstotek koeficienta variacije) parametri ipilimumaba: končni razpolovni čas 15,4 dni (34,4 %), sistemski očistek 16,8 ml/uro (38,1 %) in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,47 litra (10,1 %). Povprečne (odstotek koeficienta variacije) vrednosti C_{min} ipilimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri odmerku 3 mg/kg med indukcijo 19,4 $\mu\text{g/ml}$ (74,6 %).

Očistek ipilimumaba se je povečeval z naraščanjem telesne mase in naraščanjem vrednosti LDH v izhodišču, vendar pa odmerka glede na zvišane vrednosti LDH ali večjo telesno maso glede na uporabo zdravila na osnovi mg/kg ni treba prilagajati. Starost (razpon od 23 do 88 let), spol, sočasna uporaba budezonida ali dakarbazina, stanje telesne zmogljivosti, status HLA A2*0201, blaga okvara jeter, okvara ledvic, imunogenost in predhodno zdravljenje raka niso vplivali na očistek. Vpliv rase ni bil ovrednoten, saj je bilo pri ostalih rasah, razen pri belcih, na voljo premalo podatkov. Nadzorovane študije, ki bi ovrednotile farmakokinetiko ipilimumaba pri pediatrični populaciji ali pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, niso bile izvedene.

Na osnovi analize izpostavljenosti-odziva pri 497 bolnikih z napredujočim melanomom, je bilo celokupno preživetje neodvisno od predhodnega sistemskega protitumorskega zdravljenja in večje pri višjih koncentracijah C_{min} ipilimumaba v plazmi.

Zdravilo YERVOY v kombinaciji z nivolumabom: Pri uporabi ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg se je očistek ipilimumaba zmanjšal za 1,5 %, očistek nivolumaba pa povečal za 1 %, kar pa ne velja za klinično pomembno. Pri uporabi ipilimumaba v

odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg se je očistek ipilimumaba povečal za 9 %, očistek nivolumaba pa za 29 %, kar pa ne velja za klinično pomembno.

Pri uporabi v kombinaciji z nivolumabom se je očistek ipilimumaba v prisotnosti protiteles proti ipilimumabu povečal za 5,7 %, očistek nivolumaba pa se je v prisotnosti protiteles proti nivolumabu povečal za 20 %. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Zdravilo YERVOY v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo: Pri uporabi ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne in 2 cikloma kemoterapije se je očistek ipilimumaba povečal za približno 22 %, očistek nivolumaba pa zmanjšal za približno 10 %, kar pa ne velja za klinično pomembno.

Okvara ledvic

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij pri bolnikih z metastatskim melanomom je pokazala, da predhodna blaga in zmerna okvara ledvic nista vplivali na očistek ipilimumaba. Klinični in farmakokinetični podatki pri bolnikih s predhodno hudo okvaro ledvic so omejeni, zato morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče ugotoviti.

Okvara jeter

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij pri bolnikih z metastatskim melanomom je pokazala, da predhodna blaga okvara jeter ni vplivala na očistek ipilimumaba. Klinični in farmakokinetični podatki pri bolnikih s predhodno zmerno okvaro jeter so omejeni, zato morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče ugotoviti. V kliničnih študijah ni bilo bolnikov s predhodno hudo okvaro jeter.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju z ipilimumabom v monoterapiji se na osnovi analize populacijske farmakokinetike z uporabo razpoložljivih združenih podatkov pri 565 bolnikih iz 4 študij 2. faze pri odraslih (N = 521) in 2 pediatričnih študij (N = 44) očistek ipilimumaba povečuje s povečevanjem izhodiščne telesne mase. Starost (2-87 let) ni imela klinično pomembnega vpliva na očistek ipilimumaba. Pri mladostnikih, starih ≥ 12 do < 18 let, je ocenjeni geometrijski srednji očistek znašal 8,72 ml/uro. Pri mladostnikih je bila izpostavljenost primerljiva z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli enak odmerek v mg/kg. Na osnovi simulacije je pri uporabi priporočenega odmerka 3 mg/kg na vsake 3 tedne pri odraslih in pediatričnih bolnikih dosežena primerljiva izpostavljenost.

Pri zdravljenju z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom se pričakuje, da bodo izpostavljenosti ipilimumabu in nivolumabu pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in starejših, primerljive s tistimi pri odraslih bolnikih pri priporočenem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri toksikoloških študijah pri ponavljajočih se intravenskih odmerkih so opice ipilimumab na splošno dobro prenašale. Imunsko pogojeni neželeni učinki niso bili pogosti (približno 3 %) in so vključevali kolitis (ki se je v enem primeru končal s poginom), dermatitis in infuzijsko reakcijo (ki bi lahko bila povezana z akutnim sproščanjem citokinov zaradi hitrega injiciranja). V eni študiji so poročali o zmanjšanju mase ščitnice in mod brez sočasnih histopatoloških sprememb. Pomen te ugotovitve za klinično uporabo ni znan.

Vpliv ipilimumaba na prenatalni in postnatalni razvoj so raziskovali v študiji pri opicah cynomolgus. Breje opice so ipilimumab prejemale vsake 3 tedne, od začetka organogeneze v prvem trimesečju do kotitve. Izpostavljenost (AUC) ipilimumabu je bila podobna ali večja kot pri klinični uporabi ipilimumaba v odmerku 3 mg/kg. Med prvima dvema trimesečjema brejosti vplivov zdravila na sposobnost razmnoževanja niso zasledili. V tretjem trimesečju brejosti pa so pri obeh skupinah, ki so prejemale ipilimumab, poročali o od odmerka odvisni večji pojavnosti splavov, mrtvorojenosti,

prezgodnjih kotitev (z ustrezno nizko porodno telesno maso) in večjo umrljivostjo mladičev v primerjavi s kontrolnimi živalmi. Pri dveh mladičih, ki sta bila ipilimumabu izpostavljena *in utero*, so dodatno poročali še o zunanjih ali visceralnih razvojnih nepravilnostih urogenitalnega sistema. Ena samička se je skotila z enostransko agenezijo leve ledvice in sečevoda, en samček pa z atrezijo sečnice s posledično obstrukcijo urinskih poti in podkožnim edemom modnika. Povezava med temi razvojnimi nepravilnostmi in uporabo zdravila ni jasna.

Študije, ki bi ovrednotile mutageni ali kancerogeni potencial ipilimumaba, niso bile izvedene. Študije vplivov na plodnost niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tris v obliki klorida (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propandiolijev klorid)
natrijev klorid
manitol (E421)
pentetska kislina (dietilentriaminopentaocetna kislina)
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
klorovodikova kislina (za uravnavo pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Po odprtju

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo infundirati ali razredčiti in infundirati takoj po odprtju vial. Dokazano je bilo, da je nerazredčen ali razredčen koncentrat (med 1 in 4 mg/ml) kemijsko in fizikalno stabilen 24 ur, če se ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C ali pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Raztopino za infundiranje (nerazredčeno ali razredčeno), ki ne bo uporabljena takoj, se lahko do 24 ur shranjuje v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.

40 ml koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pripravo raztopine za infundiranje mora izvesti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Določitev odmerka:

Zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom:

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku. Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot le eno vialo s koncentratom zdravila YERVOY.

- Ena 10-ml viala s koncentratom zdravila YERVOY vsebuje 50 mg ipilimumaba, ena 40-ml viala pa 200 mg ipilimumaba.
- Celotni odmerek ipilimumaba v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- Volumen koncentrata zdravila YERVOY za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek v mg deljeno s 5 (jakost koncentrata zdravila YERVOY je 5 mg/ml).

Priprava raztopine za infundiranje:

Pri pripravi raztopine za infundiranje morate zagotoviti aseptične pogoje.

Zdravilo YERVOY se lahko aplicira intravensko:

- brez redčenja, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- po redčenju do največ 5-kratnega začetnega volumna koncentrata (do 4 deli raztopine za redčenje na 1 del koncentrata). Končna koncentracija mora biti v razponu od 1 do 4 mg/ml. Za redčenje koncentrata zdravila YERVOY lahko uporabite:
 - 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
 - 50 mg/ml (5-%) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK

- Ustrezno število vial z zdravilom YERVOY pustite približno 5 minut na sobni temperaturi.
- Koncentrat zdravila YERVOY preglejte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Koncentrat zdravila YERVOY je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev. Če opazite neobičajno količino delcev ali kakršnokoli drugačno obarvanje, koncentrata ne smete uporabiti.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila YERVOY izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK

- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno intravensko infuzijsko steklenico ali vrečko (PVC ali ne-PVC tipa).
- Če je primerno, koncentrat razredčite s potrebno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo lahko koncentrat tudi neposredno prenesete v napolnjeno vrečko, ki vsebuje ustrezen volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Infuzijo z vrtenjem v rokah nežno premešajte.

Aplikacija:

Zdravila YERVOY ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije.

YERVOY raztopino za infundiranje morate aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Zdravila YERVOY ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Raztopina zdravila YERVOY za infundiranje je kompatibilna:

- z infuzijskimi sistemi iz PVC.
- s filtri iz polietersulfona (0,2 µm do 1,2 µm) in najlona (0,2 µm).

Po koncu infundiranja infuzijski sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. julij 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 21. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Združene države Amerike

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo YERVOY, prejeli/imeli dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva, ki ga bodo zagotovili bolnikom:

- kartica za bolnika.

Ključni elementi kartice za bolnika:

- Informacija, da lahko ipilimumab povzroči resne neželene učinke na številnih delih telesa, ki lahko povzročijo smrt in jih je treba nemudoma začeti zdraviti.
- Zahteva, da mora bolnik pred začetkom zdravljenja zdravnika natančno obvestiti o svojem zdravstvenem stanju.
- Opis glavnih simptomov imunske pogojenih neželenih učinkov in hudih infuzijskih reakcij ter pomembnost takojšnjega obveščanja zdravnika, če se ti neželeni učinki pojavijo, vztrajajo ali poslabšajo.
 - prebavila: driska, krvavo blato, bolečine v trebuhu, slabost ali bruhanje;
 - jetra: rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, krvavitve, temen urin;
 - koža: izpuščaj, mehurji in/ali luščenje, vnetje ustne sluznice;
 - živčevje: šibkost, odrevenelost ali mravljinčenje v nogah, rokah ali obrazu;
 - hormonske žleze: sprememba telesne mase, glavobol, utrujenost, omotica ali omedlevica, spremembe v vedenju, kot je zmanjšanje želje po spolnosti, razdražljivost ali pozabljivost, pretirana lakota in/ali žeja, sprememba količine in/ali pogostnosti odvajanja urina;
 - pljuča: težko dihanje, kašelj, bolečina v prsnem košu;
 - oči: zamegljen vid, spremembe vida, bolečine v očesu;
 - hude infuzijske reakcije: zvišana telesna temperatura, mrzlica, zardevanje, težko dihanje.
- Pomembnost, da bolnik ne začne zdraviti simptomov brez predhodnega posveta z zdravnikom.
- Spletno povezavo do navodila za uporabo na spletni strani Evropske agencije za zdravila.
- Pomembnost, da imajo bolniki ves čas pri sebi kartico za bolnika, ki jo morajo pokazati pri vsakem obisku zdravnika (npr. nujna zdravniška pomoč), razen ob obisku zdravnika, ki je zdravilo predpisal. Kartica bolnike opozarja na ključne simptome, o katerih morajo nemudoma obvestiti zdravnika/medicinsko sestro. Kartica vsebuje prostor za vpis kontaktnih podatkov zdravnika. Kartica drugim zdravnikom služi kot opozorilo, da se bolnik zdravi z ipilimumabom.

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede oblike in vsebine zgoraj navedenih gradiv.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bi podrobneje pojasnili prispevek ipilimumaba k učinkovitosti in toksičnosti kombiniranega režima zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate randomizirane klinične študije, ki učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom primerja z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom in z ustreznim spektrom ravni ekspresije PD-L1. To študijo je treba izvesti v skladu z dogovorjenim protokolom.	28. februar 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
ipilimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba.
Ena viala vsebuje 50 mg ipilimumaba.
Ena viala vsebuje 200 mg ipilimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: tris v obliki klorida, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

<NN>

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

YERVOY 5 mg/ml sterilni koncentrat
ipilimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba.
Ena viala vsebuje 50 mg ipilimumaba.
Ena viala vsebuje 200 mg ipilimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: tris v obliki klorida, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

sterilni koncentrat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

samo za enkratno uporabo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje ipilimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo YERVOY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo YERVOY
3. Kako uporabljati zdravilo YERVOY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila YERVOY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo YERVOY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo YERVOY vsebuje učinkovino ipilimumab. To je beljakovina, ki celicam imunskega sistema pomaga, da napadejo in uničijo rakave celice.

Ipilimumab samostojno uporabljamo za zdravljenje napredovalega melanoma (vrsta kožnega raka) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom uporabljamo za zdravljenje:

- napredovalega melanoma (vrsta kožnega raka) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših,
- napredovalega karcinoma ledvičnih celic (napredovalega raka ledvic) pri odraslih,
- malignega mezotelioma plevre (vrsta raka, ki prizadene poprsnico, serozno mreno, ki pokriva površino pljuč) pri odraslih,
- napredovalega raka debelega črevesa ali danke (kolorektalnega raka) pri odraslih,
- napredovalega raka požiralnika pri odraslih,
- neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (raka jeter) pri odraslih.

Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo uporabljamo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pri odraslih.

Zdravilo YERVOY se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo YERVOY

Zdravila YERVOY ne smete prejeti

- če ste **alergični** na ipilimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, **se posvetujte z zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila YERVOY se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo lahko povzroči:

- **težave s srcem**, kot so spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca ali nenormalen srčni ritem.
- **vnetje črevesa (kolitis)**, ki se lahko poslabša do pojava krvavitev ali predrtja črevesa. Znaki in simptomi kolitisa lahko vključujejo drisko (vodeno, redko ali mehko blato), pogostejše odvajanje blata od običajnega, kri v blatu ali temno obarvano blato, bolečino ali občutljivost v predelu trebuha.
- **težave s pljuči**, kot so težave z dihanjem ali kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč (pljučnica ali bolezen pljučnega intersticija).
- **vnetje jeter (hepatitis)**, ki lahko napreduje do odpovedi jeter. Znaki in simptomi hepatitisa lahko vključujejo rumeno obarvanje očesnih beločnic ali kože (zlatenica), bolečino v desnem predelu trebuha ali utrujenost.
- **vnetje kože**, ki lahko napreduje do hude kožne reakcije (znana kot toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)). Znaki in simptomi hude kožne reakcije lahko vključujejo kožni izpuščaj s srbenjem ali brez, luščenje kože, suho kožo, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, otekline obraza ali bezgavk, zvišanje števila eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic) in učinke na jetra, ledvice ali pljuča. Reakcija, imenovana DRESS, se lahko pojavi šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka.
- **vnetje živcev**, ki lahko napreduje do ohromelosti. Simptomi okvare živcev lahko vključujejo mišično oslabelost, odrevenelost ali mravljinčenje v rokah ali nogah, izgubo zavesti ali težave pri prebujanju.
- **vnetje ali težave z ledvicami**. Znaki in simptomi lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja ledvic ali zmanjšanje volumna izločenega seča.
- **vnetje žlez, ki izločajo hormone** (še posebej hipofize, nadledvične žleze in ščitnice). Vnetje lahko vpliva na delovanje teh žlez. Znaki in simptomi okvare delovanja žlez lahko vključujejo glavobole, zamegljen ali dvojni vid, utrujenost, zmanjšanje želje po spolnosti ali vedenjske spremembe.
- **sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo** (kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni).
- **vnetje mišic**, kot so miokarditis (vnetje srčne mišice), miozitis (vnetje mišic) in rabdomioliza (okorelost mišic in sklepov, mišični krč). Znaki in simptomi lahko vključujejo bolečino v mišicah, okorelost, oslabelost, bolečino v prsnem košu ali hudo utrujenost.
- **vnetje oči**. Znaki in simptomi lahko vključujejo rdečino oči, bolečino v očesu, težave z vidom, zamegljen vid ali začasno izgubo vida.
- **hemofagocitno limfohistiocitozo**. Redka bolezen, pri kateri imunski sistem tvori preveč sicer normalnih celic, ki se borijo proti okužbam, imenovanih histioci in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečanje jeter in/ali vranice, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, hitrejši pojav modric, težave z ledvicami in težave s srcem.
- **zavrnitev presadka organa**.

Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov ali če znaki ali simptomi postajajo vse hujši, **o tem nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.** Da bi

preprečil hujše zaplete in ublažil simptome, vam bo zdravnik morda predpisal uporabo drugih zdravil, zadržal naslednji odmerek zdravila YERVOY ali pa zdravljenje z zdravilom YERVOY ukinil. Ti znaki in simptomi so **včasih zakasneli** in se lahko pojavijo šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Zdravnik bo pred uvedbo zdravljenja preveril vaše splošno zdravstveno stanje, med zdravljenjem pa opravljal **krvne preiskave**.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prvič prejmete zdravilo YERVOY

- če imate **avtoimunsko bolezen** (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice).
- če imate ali ste kdaj imeli **kronično virusno okužbo jeter**, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV).
- če ste okuženi z **virusom humane imunske pomanjkljivosti** (HIV) ali imate sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).
- če se je pri vas pri predhodnem zdravljenju raka že kdaj pojavila huda kožna reakcija.
- če ste kdaj imeli vnetje pljuč.

Otroci in mladostniki

Zdravila YERVOY se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, razen pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, z melanomom.

Druga zdravila in zdravilo YERVOY

Preden prvič prejmete zdravilo YERVOY, obvestite zdravnika,

- če jemljete katero koli zdravilo, ki deluje zaviralno na imunski sistem, kot so na primer kortikosteroidi. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila YERVOY. Po začetku zdravljenja z zdravilom YERVOY pa vam zdravnik za zdravljenje neželenih učinkov zdravila YERVOY lahko predpiše uporabo kortikosteroidov.
- če jemljete katero koli zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (antikoagulant). Ta zdravila lahko povečajo verjetnost za pojav krvavitev v želodcu ali črevesu, kar je neželeni učinek zdravila YERVOY.
- če so vam nedavno predpisali zdravilo Zelboraf (vemurafenib, drugo zdravilo za zdravljenje kožnega raka). Če boste prejeli zdravilo YERVOY po predhodnem zdravljenju z vemurafenibom, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov na kožo.

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem **ne jemljite nobenega drugega zdravila**, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom. Na osnovi prvih podatkov kombinacija zdravila YERVOY (ipilimumab) in vemurafeniba ni priporočljiva zaradi povečanega toksičnega vpliva na jetra.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, načrtujete nosečnost ali dojite, o tem **obvestite zdravnika**.

Med nosečnostjo zdravila YERVOY ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila YERVOY pri nosečnici niso znani, vendar pa obstaja možnost, da učinkovina ipilimumab škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom YERVOY uporabljati **učinkovito obliko kontracepcije**.
- Če med zdravljenjem z zdravilom YERVOY zanosite, o tem **obvestite zdravnika**.

Ni znano, če se ipilimumab izloča v materino mleko. Pri dojenem otroku sicer ne pričakujemo pomembnejše izpostavljenosti ipilimumabu ali kakršnihkoli učinkov, vendar pa se o dojenju med ali po zdravljenju z zdravilom YERVOY posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila YERVOY **ne smete voziti vozil, kolesariti ali upravljati strojev**, če niste povsem prepričani, da se dobro počutite. Občutek utrujenosti in šibkost sta zelo pogosta neželena učinka zdravila YERVOY, ki lahko zmanjšata sposobnost upravljanja vozil, koles ali strojev.

Zdravilo YERVOY vsebuje natrij

Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (soli), o tem pred prvim prejemom zdravila YERVOY **obvestite zdravnika**.

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni 10 ml viali. To je enako 1,15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 92 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni 40 ml viali. To je enako 4,60 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo YERVOY

Način uporabe zdravila YERVOY

Zdravilo YERVOY boste prejeli v bolnišnici pod nadzorom zdravnika z ustreznimi izkušnjami.

Pri zdravljenju kožnega raka boste zdravilo YERVOY samostojno prejeli v obliki 30-minutne kapljične infuzije v veno (intravensko).

Pri zdravljenju kožnega raka z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom boste pri prvih 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsake 3 tedne. V nadaljevanju zdravljenja (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) boste prejeli nivolumab v infuziji, ki bo trajala 30 ali 60 minut, vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejeli.

Pri zdravljenju napredovalega raka ledvic z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom boste pri prvih 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsake 3 tedne. V nadaljevanju zdravljenja (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) boste prejeli nivolumab v infuziji, ki bo trajala 30 minut ali 60 minut, vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejeli.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa ali danke pri odraslih boste pri prvih 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsake 3 tedne. Po tem boste prejeli infuzijo nivolumaba, ki bo trajala 30 minut, vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejeli (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje malignega mezotelioma plevre ali napredovalega raka požiralnika boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsakih 6 tednov.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje neoperabilnega ali napredovalega raka jeter boste pri največ 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsake 3 tedne, odvisno od načina zdravljenja. Po tem boste prejeli infuzijo nivolumaba, ki bo trajala 30 minut, vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejeli (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejeli vsakih 6 tednov. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije boste ipilimumab prejeli v kombinaciji z nivolumabom v obliki infuzije, ki bo trajala 30 minut, vsakih 6 tednov.

Odmerek zdravila YERVOY

Pri zdravljenju kožnega raka z zdravilom YERVOY samostojno je priporočen odmerek 3 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase.

Količina zdravila YERVOY, ki jo boste prejeli, se izračuna na osnovi vaše telesne mase. Preden boste zdravilo prejeli, bodo del ali celotno vsebino vial razredčili z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-%) raztopino glukoze za injiciranje. Za potreben odmerek bo morda treba uporabiti več kot eno vialo.

Zdravilo YERVOY boste prejeli enkrat na vsake 3 tedne, vsega skupaj 4 odmerke. Med zdravljenjem z zdravilom YERVOY se lahko pojavijo nove ali razrastejo že prisotne spremembe na koži, kar pa je pri zdravljenju z zdravilom YERVOY pričakovano. Zdravnik bo zdravljenje z zdravilom YERVOY nadaljeval, dokler ne boste prejeli vseh 4 odmerkov, pri čemer pa bo upošteval tudi vaše prenašanje zdravljenja.

Pri zdravljenju kožnega raka pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom je priporočen odmerek zdravila YERVOY 3 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase vsake 3 tedne za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočen odmerek nivolumaba (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 50 kg 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne, pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 50 kg pa 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsaka 2 tedna ali 6 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsake 4 tedne.

Pri zdravljenju napredovalega raka ledvic z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom je priporočen odmerek zdravila YERVOY 1 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase vsake 3 tedne za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočen odmerek 240 mg nivolumaba vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa ali danke je priporočen odmerek zdravila YERVOY 1 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase vsake 3 tedne za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočen odmerek 240 mg nivolumaba vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od predpisanega zdravljenja.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje malignega mezotelioma plevre ali napredovalega raka požiralnika je priporočen odmerek zdravila YERVOY 1 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase vsakih 6 tednov.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje neoperabilnega ali napredovalega raka jeter je priporočen odmerek zdravila YERVOY 3 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase za največ 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja), odvisno od načina zdravljenja. Po tem je priporočen odmerek nivolumaba 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od načina zdravljenja.

Pri uporabi zdravila YERVOY v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočen odmerek zdravila YERVOY 1 mg ipilimumaba na kilogram telesne mase. Infuzijo, ki bo trajala 30 minut, boste prejeli vsakih 6 tednov.

Če niste prejeli odmerka zdravila YERVOY

Zelo pomembno je, da prejmete vse predvidene odmerke zdravila YERVOY. Če ob dogovorjenem terminu niste uspeli priti, se o prejemu naslednjega odmerka posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo YERVOY

Če zdravljenje prekinete, lahko učinek zdravila izostane. Zdravljenja z zdravilom YERVOY ne smete prekiniti, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate o zdravljenju ali uporabi zdravila dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

V primeru zdravljenja z zdravilom YERVOY v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo, boste najprej prejeli nivolumab, nato zdravilo YERVOY, sledila pa bo še kemoterapija.

Za razumevanje uporabe drugih zdravil za zdravljenje raka preberite navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

Bodite pozorni na pomembne simptome vnetja

Zdravilo YERVOY deluje na imunski sistem in lahko povzroči **vnetje** na posameznih delih telesa. Vnetje lahko resno škoduje telesu, nekatera vnetna stanja pa lahko tudi ogrozijo življenje.

Pri bolnikih, ki so prejeli 3 mg/kg ipilimumaba samostojno, so poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- izguba apetita
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), bruhanje ali slabost (navzea), zaprtje, bolečina v trebuhu
- kožni izpuščaj, srbenje
- bolečina v mišicah, kosteh, vezeh, kitah in živcih
- občutek utrujenosti ali šibkosti, reakcije na mestu infundiranja zdravila, zvišana telesna temperatura, edem (otekanje), bolečina

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**.
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resna bakterijska okužba krvi (sepsa), okužba sečil, okužba dihal
- bolečina zaradi raka
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- zmanjšano delovanje ščitnice, ki lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase, zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize (žleza, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna)
- dehidracija
- zmedenost, depresija
- čezmerno kopičenje tekočine v možganih, okvara živcev (s posledično bolečino, šibkostjo ali krči), omotica, glavobol
- zamegljen vid, bolečina v očesu
- nepravilno ali nenormalno bitje srca
- nizek krvni tlak, prehodna pordelost obraza in vratu, občutek hude vročine z znojenjem in hitrim utripanjem srca
- težko dihanje (dispneja), kašelj, seneni nahod
- krvavitev v želodcu ali črevesu, vnetje črevesa (kolitis), zgaga, razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- nenormalno delovanje jeter

- vnetje sluznice nekaterih organov
- vnetje in rdečina kože, spremembe obarvanosti posameznih predelov kože (vitiligo), koprivnica (srbeči in izbočeni kožni izpuščaji), izpadanje ali redčenje las, čezmerno nočno znojenje, suha koža
- bolečina v mišicah in sklepih (artralgija), mišični krči, vnetje sklepov (artritis)
- odpoved delovanja ledvic
- drgetanje, pomanjkanje energije
- gripi podobna bolezen
- zmanjšanje telesne mase

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**.
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- huda bakterijska okužba krvi (septični šok), vnetje možganskih ovojnic ali ovojnic hrbtenjače, vnetje želodca in črevesa, vnetje stene črevesa (s posledičnim zvišanjem telesne temperature, bruhanjem in bolečino v trebuhu), okužba pljuč (pljučnica)
- skupek simptomov, ki so posledica delovanja tumorja na telo, kot so visoke vrednosti kalcija in holesterola v krvi ter nizke vrednosti krvnega sladkorja (paraneoplastični sindrom)
- zvišanje števila eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic)
- alergijska reakcija
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (parni žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), povečano delovanje ščitnice, ki se lahko kaže s hitrim utripanjem srca, znojenjem in zmanjšanjem telesne mase, okvara žlez, ki izločajo spolne hormone
- zmanjšanje delovanja nadledvičnih žlez zaradi zmanjšanja delovanja hipotalamusa (del možganov)
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)
- spremembe duševnega stanja, zmanjšanje želje po spolnosti
- hudo in lahko tudi smrtno vnetje živcev s posledično bolečino, oslabelostjo ali paralizo okončin (Guillain-Barréjev sindrom), omedlevica, vnetje možganskih živcev, težave pri usklajevanju gibov (ataksija), tresenje, kratke nehotne kontrakcije mišic, težave pri govoru
- vnetje oči (konjunktivitis), krvavitve v očeh, vnetje šarenice, poslabšanje vida, občutek tujka v očeh, oteklina oči s solzenjem, otekanje oči, vnetje očesnih vek
- vnetje krvnih žil, bolezen krvnih žil, pomanjkljiva prekrvavitev v okončinah, nizek krvni tlak ob vstajanju
- hude težave pri dihanju, kopičenje tekočine v pljučih, vnetje pljuč
- predrtje črevesa, vnetje tankega črevesa, vnetje črevesa ali trebušne slinavke (pankreatitis), peptična razjeda želodca, vnetje požiralnika, zapora črevesa, vnetje stene zadnjika in danke (kar se lahko kaže s pojavom krvi v blatu in pogosto potrebo po odvajanju blata)
- odpoved jeter, vnetje jeter, povečanje jeter, rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic (zlatenica)
- hudo in lahko tudi smrtno luščenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- vnetje mišic, ki povzroči bolečine ali okorelost kolčnega ali ramenskega sklepa
- vnetje ledvic ali osrednjega živčevja
- vnetje več organov
- vnetje skeletnega mišičevja
- oslabelost mišic
- bolezen ledvic
- izostanek menstruacije
- nepravilno delovanje več organov, reakcije, povezane z infundiranjem zdravila

- sprememba barve las
- vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha.

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- vnetna bolezen krvnih žil (najpogostejše arterij v glavi)
- oteklina žleze ščitnice (tiroiditis)
- kožna bolezen z značilnimi suhimi rdečimi predeli, prekritimi z luskami (luskavica)
- vnetje in rdečina kože (multiformni eritem)
- vrsta hude kožne reakcije, za katero je značilen izpuščaj, ki ga spremlja eden ali več naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, oteklina obraza ali bezgavk, zvišanje števila eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča (reakcija, imenovana DRESS).
- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter obojnici ušes, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom) odstopanje membrane na zadnji strani očesa (serozni odstop mrežnice)
- simptomi sladkorne bolezni tipa 1 ali diabetične ketoacidoze vključujejo občutek večje lakote ali žeje kot običajno, pogostejšo potrebo po izločanju urina, zmanjšanje telesne mase, občutek utrujenosti, siljenje na bruhanje, bolečino v želodcu, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajno zaspanost, vonj po sladkem v izdihanem zraku, okus po sladkem ali kovini v ustih ali spremenjen vonj izločenega urina ali znoja
- mišična oslabelost in utrujenost brez zmanjšanja mišične mase (miastenija gravis)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- resne alergijske reakcije, ki so lahko smrtno nevarne

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli odmerke drugačne kot 3 mg/kg zdravila YERVOY, so poročali še o naslednjih občasnih neželenih učinkih (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- skupek treh simptomov (meningizem): togost vratu, občutljivost za močno svetlobo in glavobol, neugodje, podobno kot pri gripi
- vnetje srčne mišice, oslabelost srčne mišice, nabiranje tekočine okrog srca
- vnetje jeter ali trebušne slinavke, vozlički vnetnih celic v različnih organih telesa
- okužba v trebušni votlini
- boleče spremembe na koži rok, nog in obraza (nodozni eritem)
- čezmerno delovanje hipofize
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- vnetje oči, vnetje očesnih mišic
- oslabljen sluh

- slaba prekrvavitev, ki povzroči odrevenelost ali bledico prstov nog ali rok
 - okvara tkiva na dlaneh in podplatih, ki ima za posledico rdečino, otekanje in pojav mehurjev
- ➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.**

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):

- zavrnitev presadka organa
- vrsta kožne bolezni s pojavom mehurčkov na koži (imenovana pemfigoid)
- stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, ki se borijo proti okužbam, imenovanih histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (stanje imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza). Simptomi lahko vključujejo povečanje jeter in/ali vranice, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, hitrejši pojav modric, težave z ledvicami in težave s srcem
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis)

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.**

Spremembe, ugotovljene pri preiskavah

Zdravilo YERVOY lahko povzroči spremembe v rezultatih preiskav, ki jih bo opravil zdravnik. Te spremembe so:

- spremembe v številu rdečih krvnih celic (celice, ki po krvi prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- nenormalne spremembe v vrednostih hormonov in jetrnih encimov v krvi
- nenormalni rezultati preiskav delovanja jeter
- nenormalne vrednosti kalcija, natrija, fosfatov ali kalija v krvi
- prisotnost krvi ali beljakovin v urinu
- nenormalno močna bazičnost krvi in drugih telesnih tkiv
- nesposobnost ledvic za normalno odstranjevanje kislin iz krvi
- prisotnost protiteles v krvi proti nekaterim telesu lastnim celicam

Pri uporabi **ipilimumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka** so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost in resnost neželenih učinkov lahko variira glede na uporabljena zdravila za zdravljenje raka):

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- izguba apetita, zvišane (hiperglikemija) ali znižane (hipoglikemija) vrednosti sladkorja v krvi
- glavobol
- težko dihanje (dispneja), kašelj
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), bruhanje ali siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtje
- kožni izpuščaj, včasih z mehurčki, srbenje
- bolečina v mišicah in kosteh (mišično-skeletna bolečina), bolečina v sklepih (artralgija)
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura, edem (otekanje)

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.**

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč (pljučnica), bronhitis, vnetje oči (konjunktivitis)
- povečanje števila eozinofilcev (vrste belih krvnih celic)
- alergijska reakcija, reakcije, povezane z infundiranjem zdravila
- prekomerno delovanje ščitnice (kar lahko povzroči hitro utripanje srca, znojenje in zmanjšanje telesne mase), zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize, žleze, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna, oteklina žleze ščitnice, sladkorna bolezen
- dehidracija, znižanje vrednosti albumina in fosfatov v krvi, zmanjšanje telesne mase
- vnetje živcev (kar lahko povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah ali nogah), omotica
- zamegljen vid, suhe oči
- hitro utripanje srca, spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca, nepravilno ali nenormalno bitje srca
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- vnetje pljuč (pljučnica, za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem), kopičenje tekočine okrog pljuč
- vnetje črevesa (kolitis), razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), suha usta, vnetje želodca (gastritis)
- vnetje jeter
- sprememba barve kože v zaplatah (vitiligo), rdečina kože, neobičajno izpadanje ali redčenje las, koprivnica (srbeč, izbočen izpuščaj), suha koža
- vnetje sklepov (artritis), mišični krči, oslabelost mišic
- odpoved ledvic (vključno z nenadno odpovedjo delovanja ledvic)
- bolečina, bolečina v prsnem košu, mrzlica

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila nevtrofilcev z zvišano telesno temperaturo
- kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza)
- zvišanje vrednosti kislin v krvi
- vnetje možganov; okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabelost (polinevropatija); padajoče stopalo (pareza peronealnega živca); vnetje živcev, ki je posledica napada telesa na lastno tkivo, s posledično odrevenelostjo, oslabelostjo, občutkom zbadanja ali pekočo bolečino (avtoimunska nevropatija); mišična oslabelost in utrujenost brez zmanjšanja mišične mase (miastenija gravis)
- vnetje oči, ki povzroča rdečino ali bolečino
- nepravilno ali nenormalno bitje srca, vnetje srčne mišice, počasno utripanje srca
- vnetje dvanajstnika
- bolezen kože z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekrite s srebrnimi luskami (luskavica), resno kožno stanje, pri katerem se na koži pojavijo rdeči, pogosto srbeči madeži, podobni izpuščaju pri ošpicah, ki se začnejo na okončinah, včasih pa tudi na obrazu in ostalih delih telesa (multiformni eritem), hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (Stevens-Johnsonov sindrom), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (druge bolezni iz skupine lihen)
- bolečina v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesne vadbe (miopatija), vnetje mišic (miozitis), vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)
- vnetje ledvic

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- začasno in reverzibilno nekužno vnetje zaščitnih ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- kronična bolezen, povezana s kopičenjem vnetnih celic v različnih organih in tkivih, najpogostejše v pljučih (sarkoidoza)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabelost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), vnetje živcev
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis/transverzni mielitis)
- predrtje črevesa
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (toksična epidermalna nekroliza), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (sklerozni lihen)
- kronična bolezen sklepov (spondiloartropatija), bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjogrenov sindrom), okorelost mišic in sklepov, mišični krč (rabdomioliza)
- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter ovojnice ušes, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom), odstopanje membrane na zadnji strani očesa (serozni odstop mrežnice)
- vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

➔ Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**.
Simptomov ne poskušajte zdraviti z drugimi zdravili.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):

- zavrnitev presadka organa
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)
- vnetje mrežnice, ki obdaja srce, in nabiranje tekočine okrog srca (bolezni perikardija)
- stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, ki se borijo proti okužbam, imenovanih histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (stanje imenujemo hematofagocitna limfohistiocitoza). Simptomi lahko vključujejo povečanje jeter in/ali vranice, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, hitrejši pojav modric, težave z ledvicami in težave s srcem.

Spremembe, ugotovljene pri preiskavah

Zdravilo YERVOY v kombinaciji lahko povzroči spremembe v rezultatih preiskav, ki jih bo opravil zdravnik. Te spremembe so:

- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišanje vrednosti jetrnih encimov aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama glutamiltransferaze ali alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina, odpadnega presnovka v krvi)
- nenormalni izvidi delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v krvi)
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje maščobe, in zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje škrob
- zvišanje ali znižanje vrednosti kalcija ali kalija v krvi
- zvišanje ali znižanje vrednosti magnezija ali natrija v krvi
- zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila YERVOY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo YERVOY

- Učinkovina je ipilimumab.
En mililiter koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba.
Ena 10-ml viala vsebuje 50 mg ipilimumaba.
Ena 40-ml viala vsebuje 200 mg ipilimumaba.
- Druge sestavine zdravila so tris v obliki klorida, natrijev klorid (glejte poglavje 2 "Zdravilo YERVOY vsebuje natrij"), manitol (E421), pentetska kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila YERVOY in vsebina pakiranja

YERVOY koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 stekleno vialo z 10 ml zdravila ali 1 stekleno vialo s 40 ml zdravila.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
 Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
 Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
 Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
 Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor ehf.
 Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
 Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
 Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
 Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
 Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
 Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
 Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pripravo raztopine za infundiranje mora izvesti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Določitev odmerka:

Zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom:

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku. Za aplikacijo celotnega odmerka bolniku boste morda potrebovali več kot le eno vialo s koncentratom zdravila YERVOY.

- Ena 10-ml viala s koncentratom zdravila YERVOY vsebuje 50 mg ipilimumaba, ena 40-ml viala pa 200 mg ipilimumaba.
- **Celotni odmerek ipilimumaba** v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- **Volumen koncentrata zdravila YERVOY** za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek v mg deljeno s 5 (jakost koncentrata zdravila YERVOY je 5 mg/ml).

Priprava raztopine za infundiranje:

Pri pripravi raztopine za infundiranje morate **zagotoviti aseptične pogoje**.

Zdravilo YERVOY se lahko aplicira intravensko:

- **brez redčenja**, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- **po redčenju** do največ 5-kratnega začetnega volumna koncentrata (do 4 deli raztopine za redčenje na 1 del koncentrata). Končna koncentracija mora biti v razponu od 1 do 4 mg/ml. Za redčenje koncentrata zdravila YERVOY lahko uporabite:
 - 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
 - 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK

- Ustrezno število vial z zdravilom YERVOY pustite približno 5 minut na sobni temperaturi.
- Koncentrat zdravila YERVOY preglejte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Koncentrat zdravila YERVOY je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev. Če opazite neobičajno količino delcev ali kakršnokoli drugačno obarvanje, koncentrata ne smete uporabiti.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila YERVOY izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK

- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno intravensko infuzijsko steklenico ali vrečko (PVC ali ne-PVC tipa).
- Če je primerno, koncentrat razredčite s potrebno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo lahko koncentrat tudi neposredno prenesete v napolnjeno vrečko, ki vsebuje ustrezen volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Infuzijo z vrtenjem v rokah nežno premešajte.

Aplikacija:

Zdravila YERVOY ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije. YERVOY raztopino za infundiranje morate aplicirati **v obliki 30-minutne intravenske infuzije**.

Zdravila YERVOY ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Raztopina zdravila YERVOY za infundiranje je kompatibilna:

- z infuzijskimi sistemi iz PVC.
- s filtri iz polietersulfona (0,2 µm do 1,2 µm) in najlona (0,2 µm).

Po koncu infundiranja infuzijski sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Shranjevanje in rok uporabnosti:

Neodprte vial

Zdravilo YERVOY **shranjujte v hladilniku** (2 °C do 8 °C). Vial shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila YERVOY ne smete zamrzovati.

Zdravila YERVOY ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Raztopina zdravila YERVOY, pripravljena za infundiranje

Z mikrobiološkega stališča **je treba zdravilo infundirati ali razredčiti in infundirati takoj** po odprtju vial. Dokazano je bilo, da je nerazredčen ali razredčen koncentrat (med 1 in 4 mg/ml) kemijsko in fizikalno stabilen 24 ur, če se ga shranjuje pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) ali v hladilniku (2 °C do 8 °C). Raztopino za infundiranje (nerazredčeno ali razredčeno), ki ne bo uporabljena takoj, je treba porabiti v 24 urah, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C do 8 °C) ali pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C). Za drugačen čas in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila je odgovoren uporabnik.

Odstranjevanje:

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.