

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba (ipilimumab).
Viens 10 ml flakons satur 50 mg ipilimumaba (ipilimumab).
Viens 40 ml flakons satur 200 mg ipilimumaba (ipilimumab).

Ipilimumabs ir tīra cilvēka anti-CTLA-4 monoklonālā antivielas (IgG1κ), kas iegūta Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs koncentrāta ml satur 0,1 mmol nātrija kas atbilst 2,30 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrums vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas, ar pH 7,0 un osmolaritāti 260-300 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

YERVOY monoterapijā ir indicēts progresējošas (nerezecējamās vai metastātiskās) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts progresējošas (nerezecējamās vai metastātiskās) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem.

Attiecībā pret nivolumaba monoterapiju labāka dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi ļaundabīgu audzēju ārstēšanā.

Devas

YERVOY monoterapijas veidā

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Ieteicamā YERVOY indukcijas shēma ir 3 mg/kg, ko ievada intravenozi 90-minūšu laikā reizi 3 nedēļās kopumā 4 devas. Pacientiem jāievada visa indukcijas shēma (4 devas) atbilstoši panesībai, neskatoties uz jaunu bojājumu parādīšanos vai esošo bojājumu palielināšanos. Audzēja atbildes reakcija jānovērtē tikai pēc indukcijas terapijas pabeigšanas.

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu

Ieteicamā deva ir 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba, ko ievada intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas. Tad seko otrā fāze, kurā ik pēc 2 nedēļām monoterapijas veidā lieto nivolumabu intravenozi 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām, kā parādīts

1. tabulā. Monoterapijas fāzē pirmā nivolumaba monoterapijas deva jāievada:

- 3 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā Yervoy nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 240 mg ik pēc 2 nedēļām; vai
- 6 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 480 mg ik pēc 4 nedēļām.

1. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas ātrums ipilimumaba intravenozai ievadīšanai, lietojot kombinācijā ar nivolumabu

	Kombinētās terapijas fāze, ik pēc 3 nedēļām 4 ārstēšanas ciklu garumā	Monoterapijas fāze
Nivolumabs	1 mg/kg 30 minūtes ilgā infūzijā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūtes ilgā infūzijā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūtes ilgā infūzijā
Ipilimumabs	3 mg/kg 90 minūtes ilgā infūzijā	-

Ārstēšana ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu jāturpina, kamēr vien ir novērojams klīnisks ieguvums vai kamēr pacients vairs nepanes ārstēšanu. Novērotas atipiskas reakcijas (t.i., audzēja izmēra sākotnēja pārejoša palielināšanās vai nelieli jauni bojājumi pirmajos ārstēšanas mēnešos ar sekojošu audzēja izmēra samazināšanos). Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējām slimības progresēšanas pazīmēm ārstēšanu ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ieteicams turpināt, līdz slimības progresēšana ir apstiprināta.

Sākuma stāvoklī un pirms katras YERVOY devas jāizvērtē aknu funkciju testi (AFT) un vairogdziedzera funkcijas testi. Turklāt YERVOY terapijas laikā jānovērtē jebkādas pazīmes vai simptomi, kas liecina par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, tai skaitā caureju un kolītu (skatīt 1.a, 1.b tabulu un 4.4. apakšpunktu).

Bērni, kas jaunāki par 12 gadiem

Ipilimumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta.

Pilnīga terapijas pārtraukšana vai devu izlaišana

Lai novērstu ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, var būt nepieciešama devas izlaišana vai pilnīga YERVOY terapijas pārtraukšana un sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas lielās devās nozīmēšana. Atsevišķos gadījumos var apsvērt citu imūnsupresīvu līdzekļu pievienošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības zāļu lietošana var būt jāatliek vai jāpārtrauc.

Pilnīgas terapijas pārtraukšanas vai devu izlaišanas vadlīnijas ir norādītas 2.a un 2.b tabulā, lietojot YERVOY monoterapijā, un 2.c tabulā, lietojot YERVOY kombinācijā ar nivolumabu vai nozīmējot otrajā ārstēšanas fāzē (nivolumaba monoterapija) pēc kombinētas terapijas. Ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību terapijas vadlīnijas sīkāk ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

2.a tabula. Kad pilnībā jāpārtrauc YERVOY lietošana monoterapijā?	
YERVOY lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar šādām nevēlamām blakusparādībām. Ja nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar imūno sistēmu vai pastāv aizdomas par šādu saistību, šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama arī sistēmiska kortikosteroīdu terapija lielās devās (sīkākas terapijas vadlīnijas skatīt 4.4. apakšpunktā).	
<u>Smaga vai dzīvībai bīstama nevēlamā blakusparādība</u>	Pakāpe atbilstoši NCI-CTCAE v4^a
Kuņģa-zarnu trakts: smagi simptomi (sāpes vēderā, smaga caureja vai būtiskas vēdera izeju skaita izmaiņas, asins piejaukums izkārnījumos, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, perforācija kuņģa-zarnu traktā)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. vai 4. pakāpes caureja vai kolīts
Aknu funkcijas traucējumi: ļoti izteikta aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās vai hepatotoksicitātes simptomi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. vai 4. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanās
Āda: dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas (tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze) vai smaga ģeneralizēta nieze, kas traucē ikdienas aktivitātes vai kuras novēršanai nepieciešama medicīniska iejaukšanās	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. pakāpes izsitumi vai 3. pakāpes nieze
Nervu sistēma: pirmreizēja smaga motora vai sensora neiropātija vai tās pasliktināšanās	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. vai 4. pakāpes motora vai sensora neiropātija
Citas orgānu sistēmas^b: (piem., nefrīts, pneimonīts, pankreatīts, neinfekciозs miokardīts)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ ar imūno sistēmu saistītas 3. pakāpes reakcijas^c ▪ ≥ ar imūno sistēmu saistīti 2. pakāpes acu bojājumi, kas NEREAGĒ uz lokālu imūnsupresīvu terapiju

^a Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Jebkādas citas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar imūno sistēmu vai pastāv aizdomas par šādu saistību, jāklasificē atbilstoši CTCAE. Lēmums par YERVOY pārtraukšanu jāpieņem, pamatojoties uz notikuma smagumu.

^c Pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpes) endokrinopātiju, kas tiek kontrolēta ar hormonu aizstājterapiju, terapiju var turpināt.

2.b tabula. Kad izlaist YERVOY monoterapijas devu?	
YERVOY deva^a jāizlaiž pacientiem ar šādām ar imūno sistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Sīkākas terapijas vadlīnijas dotas 4.4. apakšpunktā.	
<u>Ar imūno sistēmu saistītas vieglas līdz vidēji smagas nevēlamās blakusparādības</u>	Darbība
Kuņģa–zarnu trakts: vidēji smaga caureja vai kolīts, ko vai nu nav iespējams novērst ar medicīniskiem pasākumiem, vai kas turpinās (5-7 dienas) vai atkārtojas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Izlaidiet devu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 1. pakāpei vai 0. pakāpei (vai normalizējas līdz sākuma stāvoklim). 2. Ja toksicitāte izzūd, atsāciet terapiju.^d 3. Ja toksicitāte neizzūd, turpiniet izlaist devas, līdz toksicitāte izzūd, un pēc tam atsāciet terapiju.^d 4. Pārtrauciet YERVOY terapiju, ja toksicitāte nesamazinās līdz 1. pakāpei vai 0. pakāpei vai nenormalizējas līdz sākuma stāvoklim.
Aknu funkcijas traucējumi: 2. pakāpes AsAT, ALAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanās	
Āda: vidēji smagi līdz smagi (3. pakāpe) ^b izsitumi uz ādas vai ģeneralizēta/spēcīga (2. pakāpe) jebkādas etioloģijas nieze	
Endokrīnā sistēma: smagas, ar endokrīniem dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hipofīzes iekaisums un tireoidīts, kas netiek pietiekoši kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju vai lielu devu imūnsupresīvu līdzekļu terapiju	
Nervu sistēma: vidēji smaga (2. pakāpe) ^b neskaidras izcelsmes motorā neiropātija, muskuļu vājums vai sensorā neiropātija (kas ilgst ilgāk nekā 4 dienas)	
Citas vidēji smagas nevēlamas blakusparādības^c	

^a Nav ieteicama YERVOY devas samazināšana.

^b Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Jebkādas citas orgānu sistēmas nevēlamas blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar imūno sistēmu, jāklasificē atbilstoši CTCAE. Lēmums par devas izlaišanu jāpieņem, pamatojoties uz notikuma smagumu.

^d Līdz ievadītas visas 4 devas vai arī ir pagājušas 16 nedēļas pēc pirmās devas ievadīšanas, atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk.

2.c tabula.	Ieteikumi izmaiņām terapijā ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu vai otrajā ārstēšanas fāzē (nivolumaba monoterapija) pēc kombinētās terapijas	
Ar imūno sistēmu saistītā nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Izmaiņas terapijā
Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd, mazinās radiogrāfiskās novirzes un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes pneimonīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imūno sistēmu saistīts kolīts	2. pakāpes caureja vai kolīts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. vai 4. pakāpes caureja vai kolīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts	2. pakāpes aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AIAT) vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojušās sākotnējās laboratoriskās vērtības un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. vai 4. pakāpes AsAT, AIAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija	2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojies sākotnējais kreatinīna līmenis un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas	Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipotireoze, hipertireoze, hipofizīts, 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes diabēts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem (ja tāda nepieciešama akūta iekaisuma simptomu dēļ). Ja vien nav simptomu, hormonu aizstājterapijas lietošanas gadījumā šo zāļu ievadīšana jāturpina ^a
	4. pakāpes hipotireoze	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
	4. pakāpes hipertireoze	
	4. pakāpes hipofizīts	
3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes diabēts		
Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas	3. pakāpes izsitumi	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes izsitumi	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Citas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas	Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	3. pakāpe (pirmreiz)	Devas(-u) ievadīšana jāatliek
	3. pakāpes miokardīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana

2.c tabula. Ieteikumi izmaiņām terapijā ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu vai otrajā ārstēšanas fāzē (nivolumaba monoterapija) pēc kombinētās terapijas

blakusparādības

4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes; nepārejošas 2. vai 3. pakāpes, lai gan ir veiktas izmaiņas terapijā; nav iespējams samazināt kortikosteroīdu dienas devu līdz tādai, kas atbilst 10 mg prednizona vai līdzvērtīgai

Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana

Piezīme. Toksicitātes smaguma pakāpes norādītas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versijai (NCI-CTCAE v4).

^a Ieteikumi par hormonu aizstājterapijas lietošanu sniegti 4.4. apakšpunktā.

YERVOY un nivolumaba kombinācijas lietošana pilnīgi jāpārtrauc šādos gadījumos:

- 4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības;
- nepārejošas 2. vai 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, lai gan veikti terapeitiski pasākumi.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu un ir jāatliek viena līdzekļa devas ievadīšana, jāatliek arī otra līdzekļa devas ievadīšana. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta zāļu devu ievadīšana, jāatsāk vai nu kombinētā terapija, vai nivolumaba monoterapija, individuāli novērtējot pacienta stāvokli

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

YERVOY drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Pieejami ļoti ierobežoti dati. YERVOY nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem (< 65 gadi) netika ziņots par vispārējām drošuma vai efektivitātes atšķirībām. Šai pacientu grupai nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

YERVOY drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas rezultātiem, pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu nieru disfunkciju īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

YERVOY drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas pētījumu rezultātiem, pacientiem ar viegļiem aknu darbības traucējumiem deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). YERVOY jāievada piesardzīgi pacientiem, kuriem sākotnējā transamināžu koncentrācija $\geq 5 \times$ ANR vai bilirubīna koncentrācija $> 3 \times$ ANR (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

YERVOY lieto intravenozi. Ieteicamais infūzijas ievadīšanas laiks ir 90 minūtes.

YERVOY intravenozi var ievadīt neatšķaidītu vai to var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām līdz koncentrācijai diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml.

YERVOY nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu, vispirms jāievada nivolumabs, un tad tajā pašā dienā jāievada arī YERVOY. Katrai infūzijai jāizmanto atsevišķi infūziju maisi un filtri.

Ieteikumus par rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Kad ipilimumabu lieto kombinācijā ar nivolumabu, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāskata nivolumaba zāļu apraksts. Papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, kas saistīti ar nivolumaba terapiju, lūdzam skatīt nivolumaba zāļu aprakstā. Lielākajā daļā gadījumu, kad bija radušās ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības, stāvoklis uzlabojās vai blakusparādības izzuda, izmantojot atbilstošu terapiju, kas ietvēra kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu un izmaiņas terapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, gadījumā, ja nivolumabs lietots kombinācijā ar ipilimumabu, ar imunitāti saistītas blakusparādības radušās biežāk.

Saistībā ar kombinēto terapiju ziņots arī par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar sirdi vai plaušām, arī par plaušu emboliju. Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski tās laikā pastāvīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas ar sirdi vai plaušām saistītas nevēlamās blakusparādības, kā arī klīniskās pazīmes, simptomi un laboratorisko vērtību novirzes, kas varētu liecināt par elektrolītu līdzsvara traucējumiem un dehidratāciju. Ja rodas dzīvībai bīstamas vai atkārtotas smagas ar sirdi un plaušām saistītas nevēlamās blakusparādības, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc.

Pacienti pastāvīgi jāuzrauga (vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas), jo, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, nevēlamās blakusparādības var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas.

Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar iekaisuma izraisītām nevēlamām blakusparādībām, kuras izraisa pastiprināta vai pārmērīga imūnās sistēmas aktivitāte (ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības), kas, iespējams, saistīta ar zāļu darbības mehānismu. Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, var skart kuņģa-zarnu traktu, aknas, ādu, nervu sistēmu, endokrīno sistēmu vai citas orgānu sistēmas. Lai gan vairumu ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību novēroja indukcijas periodā, ziņots arī par blakusparādībām, kuras parādījās vairākus mēnešus pēc pēdējās ipilimumaba devas lietošanas. Ja vien netiek konstatēta cita etioloģija, caureja, biežāka vēdera izeja, asins piejaukums izkārnījumiem, aknu funkciju testu rādītāju paaugstināšanās, izsitumi un endokrinopātija jāuzskata par iekaisuma izraisītām, ar ipilimumaba terapiju saistītām izmaiņām. Lai samazinātu dzīvībai bīstamas komplikācijas, ārkārtīgi svarīga ir agrīna diagnostika un atbilstoša terapija.

Smagu, ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama sistēmiska lielu kortikosteroīdu devu monoterapija vai tās kombinācija ar citu imūnsupresīvu līdzekļu terapiju. Tālāk ir sniegti konkrēti norādījumi par to, kā ārstēt ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības gan ipilimumaba monoterapijas, gan kombinācijas ar nivolumabu gadījumā.

Ja ir aizdomas par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu šo etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma jāatliek ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas devu ievadīšana un jālieto kortikosteroīdi. Ja nevēlamo blakusparādību, kas rodas kā sekas kombinētajai terapijai, ārstēšanai izmanto imūnsupresiju ar kortikosteroīdiem, tad, parādoties uzlabojumam, vismaz 1 mēneša garumā pakāpeniski jāsamazina deva. Strauja devas samazināšana var izraisīt nevēlamās blakusparādības pastiprināšanos vai atjaunošanos. Ja, neskatoties uz kortikosteroīdu lietošanu, stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, jāpievieno ne-kortikosteroīdu imūnsupresīvā terapija.

Kamēr pacients saņem kortikosteroīdus imūnsupresīvā devā vai citu imūnsupresīvu terapiju, nedrīkst atsākt terapiju ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu. Oportūnistisku infekciju profilaksei pacientiem, kuriem izmanto imūnsupresīvu terapiju, profilaktiski jālieto antibiotikas.

Kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja atkārtoti rodas jebkādas smagas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības vai ja rodas jebkādas dzīvībai bīstamas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības.

Ar imūno sistēmu saistītās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Ipilimumaba monoterapija

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ar imūno sistēmu saistītām kuņģa zarnu trakta blakusparādībām. Klīniskajos pētījumos ziņots par letāliem gadījumiem, ko izraisījusi kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu, kas 3. fāzes pētījumā lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg (MDX010-20, skatīt 5.1. apakšpunktu), laika mediāna no terapijas sākuma līdz smagu vai letālu (3. –5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistīto kuņģa-zarnu trakta blakusparādību attīstībai bija 8 nedēļas (diapazons no 5 līdz 13 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (90%) notikums izzuda (definēts kā uzlabošanās līdz vieglai pakāpei [1. pakāpe] vai vēl izteiktāka uzlabošanās, vai uzlabošanās līdz sākuma stāvoklim), un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 4 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 22 nedēļām).

Pacienti ir jākontrolē, vai neparādās kuņģa-zarnu trakta blakusparādību pazīmes un simptomi, kas varētu liecināt par imūnās sistēmas radītu kolītu vai kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Klīniskās izpausmes var būt caureja, biežāka vēdera izeja, sāpes vēderā vai svaigu asiņu piejaukums izkārnījumos; ar vai bez drudža. Caureja vai kolīts, kas parādās pēc ipilimumaba lietošanas uzsākšanas, nekavējoties jāizmeklē, lai izslēgtu infekcijas vai citu etioloģiju. Klīniskajos pētījumos ar imūno sistēmu saistītā kolīta gadījumā tika konstatēts gļotādas iekaisums ar vai bez čūlām un limfocītu un neitrofilo leukocītu infiltrācija.

Caurejas vai kolīta terapijas ieteikumi pamatojas uz simptomu smagumu (atbilstoši NCI–CTCAE v4 smaguma pakāpju klasifikācijai). Pacienti, kuriem attīstās viegla līdz vidēji smaga (1. vai 2. pakāpe) caureja (vēdera izejas biežums palielinās līdz 6 vēdera izejām dienā) vai kuriem pastāv aizdomas par vieglu un vidēji smagu kolītu (piem., sāpes vēderā vai asins piejaukums izkārnījumiem), var turpināt ipilimumaba lietošanu. Ieteicama simptomātiska terapija (piem., loperamīds, šķidrums aizstāšana) un stingra uzraudzība. Ja viegli un vidēji smagi simptomi atkārtojas vai saglabājas 5–7 dienas, ielānotā ipilimumaba deva jāizlaiž un jāuzsāk terapija ar kortikosteroīdiem (piem., prednizolons 1 mg/kg iekšķīgi vienu reizi dienā vai tam līdzvērtīgas zāles). Ja notiek uzlabošanās līdz 0. –1. pakāpei vai normalizācija līdz sākuma stāvoklim, ipilimumaba lietošanu var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe) caureju vai kolītu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un nekavējoties jāuzsāk sistēmiska intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās. (Klīniskajos pētījumos tika lietots metilprednizolons 2 mg/kg/dienā.) Tiklīdz caureja un citi simptomi stabilizējas, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Klīniskajos pētījumos strauja devas samazināšana (laika periods < 1 mēnesis) dažiem pacientiem izraisīja caurejas vai kolīta recidīvu. Pacienti jāpārbauda, vai nav kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai peritonīta simptomi.

Klīnisko pētījumu pieredze par kortikosteroīdu rezistentas caurejas vai kolīta ārstēšanu ir ierobežota. Tomēr šādos gadījumos var apsvērt alternatīva imūnsupresīva līdzekļa pievienošanu kortikosteroīdu shēmai. Klīniskajos pētījumos, ja nepastāvēja kontrindikācijas, tika pievienota vienreizēja infliksimaba deva 5 mg/kg. Infliksimabu nedrīkst lietot, ja pastāv aizdomas par kuņģa-zarnu trakta perforāciju vai sepsi (skatīt infliksimaba zāļu aprakstu).

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērota stipra caureja vai kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas caureja un papildu kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā vai gļotas vai asinis izkārnījumos. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 4. pakāpes caureja vai kolīts, pilnīgi jāpārtrauc kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, rodas 3. pakāpes caureja vai kolīts, šī terapija pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

2. pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā ipilimumaba un nivolumaba kombinētā terapija jāatliek. Ilgstošas caurejas vai kolīta gadījumā jālieto kortikosteroīdi devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu var atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags pneimonīts vai intersticiālā plaušu slimība, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, radiogrāfiski konstatējamas izmaiņas (piemēram, perēkļveida matēta stikla tipa apnēnojumi, plankumveida infiltrāti), dispnoja vai hipoksija. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes pneimonīts, pilnīgi jāpārtrauc kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 2-4 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja rodas 2. pakāpes (simptomātisks) pneimonīts, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 2-4 mg/kg metilprednizolona dienā, un kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

Ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte

Ipilimumaba monoterapija

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnu ar imūno sistēmu saistītu hepatotoksicitāti. Klīniskajos pētījumos ziņots par aknu mazspēju ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri MDX010–20 saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas, smagas vai letālas (2. –5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas hepatotoksicitātes attīstībai bija no 3 līdz 9 nedēļām. Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, laiks līdz hepatotoksicitātes izzušanai bija no 0,7 līdz 2 nedēļām.

Aknu transamināžu un bilirubīna koncentrācijas jānovērtē pirms katras ipilimumaba devas ievadīšanas, jo agrīnas laboratoriskas izmaiņas var liecināt par hepatītu, kas saistīts ar imūno sistēmu, attīstību (skatīt 4.2. apakšpunktu). AFT var paaugstināties, neparādoties klīniskiem simptomiem. Jāizvērtē AsAT un AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās un jāizslēdz citi aknu bojājuma iemesli, tai skaitā infekcija, audzēja progresēšana vai vienlaikus lietoto zāļu iedarbība, un

analīzu izmaiņas jākontrolē līdz to izzušanai. Aknu biopsijās pacientiem, kuriem bija ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte, konstatēja akūtu iekaisumu (neitrofilie leukocīti, limfocīti un makrofāgi).

Pacientiem, kuriem ir 2. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās, iepļānotā ipilimumaba deva jāizlaiž un jākontrolē AFT līdz izmaiņu izzušanai. Pēc stāvokļa uzlabošanās ipilimumaba lietošanu var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu), un nekavējoties jāuzsāk sistēmiska intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās (piem., metilprednizolons 2 mg/kg/dienā vai tam līdzvērtīgas zāles). Šiem pacientiem jākontrolē AFT, līdz rādītāji normalizējas. Tiklīdz simptomi izzūd un AFT stabili pazeminās vai atjaunojas līdz sākotnējam līmenim, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz 1 mēneša laikā. AFT paaugstināšanos devas samazināšanas laikā var novērst, palielinot kortikosteroīdu devu un palēninot devas samazināšanu.

Pacientiem, kuriem novēro būtisku AFT paaugstināšanos, kas rezidenta pret kortikosteroīdu terapiju, var apsvērt alternatīva imūnsupresīva līdzekļa pievienošanu kortikosteroīdu shēmai. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem vai kuriem kortikosteroīdu devas samazināšanas laikā paaugstinājās AFT, kas nereaģēja uz kortikosteroīdu devas palielināšanu, izmantoja mikofenolāta mofetilu (skatīt mikofenolāta mofetila zāļu aprakstu).

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas hepatīta pazīmes un simptomi, piemēram, transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, pilnīgi jāpārtrauc kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

2. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā ipilimumaba un nivolumaba kombinētā terapija jāatliek. Ja šie laboratoriskie raksturlielumi saglabājas paaugstināti, stāvoklis jākontrolē ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

Ar imūno sistēmu saistītas ādas nevēlamās blakusparādības

Jāievēro piesardzība, apsverot ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanu pacientam, kuram iepriekš radusies smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama ādas reakcija, vai pirms imūnstimulējošas pretvēža terapijas lietošanas.

Ipilimumabs monoterapijas veidā

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, kas var būt saistītas ar imūno sistēmu. Ir novēroti reti toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumi (tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms), daži no tiem ar letālu iznākumu. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā ziņots arī par retiem zāļu izraisītas reakcijas gadījumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

DRESS izpaužas kā izsitumi ar eozinofiliju, kas saistīta ar vienu vai vairākām no tālāk minētajām izpausmēm: drudzis, limfadenopātija, sejas tūska un iekšējo orgānu (aknu, nieru, plaušu) bojājums.

DRESS ir raksturīgs garš latentais periods (no divām līdz astoņām nedēļām) starp zāļu iedarbību un slimības sākumu.

Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze galvenokārt bija viegli vai vidēji smagi (1. vai 2. pakāpe) un reaģēja uz simptomātisku terapiju. Pacientiem, kuri MDX010-20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laika mediāna no terapijas sākuma līdz vidēji smagu, smagu vai letālu (2. –5. pakāpe) ādas nevēlamu blakusparādību attīstībai bija 3 nedēļas (diapazons no 0,9 līdz 16 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (87%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 5 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 29 nedēļām).

Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze jāārstē atbilstoši smaguma pakāpei. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem (1. vai 2. pakāpe) izsitumiem var turpināt ipilimumaba terapiju kopā ar simptomātisku ārstēšanu (piem., antihistamīniem). Vieglu un vidēji smagu izsitumu vai vieglas niezes gadījumā, kas saglabājas no 1 līdz 2 nedēļām un nemazinās, lietojot lokālus kortikosteroīdus, jāuzsāk iekšējā kortikosteroīdu lietošana (piem., prednizolons 1 mg/kg vienu reizi dienā vai tam līdzvērtīgas zāles).

Pacientiem ar smagiem (3. pakāpe) izsitumiem iepļānotā ipilimumaba deva jāizlaiž. Ja sākotnējie simptomi uzlabojas līdz viegliem traucējumiem (1. pakāpe) vai izzūd, ipilimumaba terapiju var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba terapija pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar ļoti smagiem (4. pakāpe) izsitumiem vai smagu (3. pakāpe) niezi (skatīt 4.2. apakšpunktu), un nekavējoties jāuzsāk intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās (piem., metilprednizolons 2 mg/kg/dienā). Tiklīdz izsitumi vai nieze tiek kontrolēti, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz 1 mēneša laikā.

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novēroti smagi izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 3. pakāpes izsitumi, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek, bet, ja rodas 4. pakāpes izsitumi, tā jāpārtrauc pavisam. Smagu izsitumu gadījumā stāvoklis jākontrolē ar lielām kortikosteroīdu devām, kas līdzvērtīgas 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Novēroti reti SDŽS un TEN gadījumi, daži no tiem ar letālu iznākumu. Ja parādās SDŽS vai TEN simptomi vai pazīmes, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc un pacients jānosūta pie speciālista stāvokļa novērtēšanai un ārstēšanas saņemšanai. Ja, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, pacientam rodas SDŽS vai TEN, ieteicams pilnīgi pārtraukt šo terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas neiroloģiskās blakusparādības

Ipilimumabs monoterapijas veidā

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Klīniskajos pētījumos ziņots par Gijēna–Barē sindromu ar letālu iznākumu. Ziņots arī par *myasthenia gravis* līdzīgiem simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem var attīstīties muskuļu vājums. Var attīstīties arī sensora neiropātija.

Neskaidras izcelsmes motorās neiropātijas, muskuļu vājums vai sensorās neiropātijas, kas ilgst > 4 dienas, jāizvērtē un jāizslēdz iemesli, kas nav saistīti ar iekaisuma reakciju, piemēram, slimības progresēšana, infekcijas, metaboliskie sindromi un vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbība. Pacientiem ar vidēji smagu (2. pakāpe), iespējams, ipilimumaba izraisītu neiropātiju (izolētu motoro neiropātiju vai motorās un sensorās neiropātijas kombināciju), iepļānotā deva jāizlaiž. Ja neiroloģiskie simptomi uzlabojas līdz sākuma stāvoklim, pacients var atsākt ipilimumaba lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe), iespējams, ipilimumaba izraisītu sensoru neiropātiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāārstē atbilstoši iestādes

vadlīnijām par sensorās neiropātijas terapiju, un nekavējoties jāuzsāk intravenoza kortikosteroīdu (piemēram, metilprednizolons 2 mg/kg/dienā) terapija.

Progresējošas motorās neiropātijas pazīmes jāuzskata par saistītām ar imūno sistēmu un atbilstoši jāārstē. Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe) motoro neiropātiju, neatkarīgi no tās iemesla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags nefrīts un nieru disfunkcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas nefrīta vai nieru disfunkcijas pazīmes un simptomi. Lielākajai daļai pacientu ir asimptomātiska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Jāizslēdz ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 4. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, pilnīgi jāpārtrauc kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja rodas 2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

Ar imūno sistēmu saistīta endokrinopātija

Ipilimumabs monoterapijas veidā

Ipilimumabs var izraisīt endokrīnās sistēmas orgānu iekaisumu, kas izpaužas ar hipofīzītu, hipopituitārismu, virsnieru mazspēju un hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu), kā arī pacientiem var būt nespecifiski simptomi, kas var atgādināt citas slimības, piemēram, metastāzes galvas smadzenēs vai pamatslimību. Visbiežākā traucējumu klīniskās izpausme ir galvassāpes un nogurums. Var novērot arī tādus simptomus kā redzes lauka defekti, uzvedības izmaiņas, elektrolītu līdzsvara traucējumi un hipotensija. Jāizslēdz iespēja, ka pacienta simptomus izraisa virsnieru krīze. Klīniskā pieredze par ipilimumaba izraisītu endokrinopātiju ir ierobežota.

Pacientiem, kuri MDX010–20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas vai ļoti smagas (2.–4. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas attīstībai bija no 7 līdz gandrīz 20 nedēļām. Klīniskajos pētījumos novērotās ar imūno sistēmu saistītās endokrinopātijas kopumā labi varēja kontrolēt, izmantojot imūnsupresīvu terapiju un hormonu aizstājterapiju.

Ja parādās virsnieru krīzes pazīmes, piemēram, smaga dehidratācija, hipotensija vai šoks, ieteicams nekavējoties intravenozi ievadīt kortikosteroīdus ar minerālkortikoīdu aktivitāti, un jāizvērtē, vai pacientam nav sepse vai infekcijas. Ja pastāv virsnieru mazspējas pazīmes, bet pacientam nav virsnieru krīzes, jāapsver turpmāka izmeklēšana, tai skaitā laboratoriskie un radioloģiskie izmeklējumi. Laboratoriskos izmeklējumus endokrīnās funkcijas novērtēšanai var veikt pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas. Ja hipofīzes radioloģiskajos izmeklējumos vai laboratoriskajās endokrīnās funkcijas analīzēs tiek konstatētas novirzes no normas, lai novērstu skartā dziedera iekaisumu, ieteicams nozīmēt īslaicīgu lielu devu kortikosteroīdu terapijas kursu (piemēram, deksametazonu 4 mg ik pēc 6 stundām vai tam līdzvērtīgas zāles), un iepļānotā ipilimumaba deva jāizlaiž (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šobrīd nav zināms, vai kortikosteroīdu terapija novērš dziedera disfunkciju. Jāuzsāk arī atbilstoša hormonu aizstājterapija. Var būt nepieciešama ilgstoša hormonu aizstājterapija.

Tiklīdz simptomi un novirzes laboratoriskajās analizēs stabilizējas un novēro vispārēju pacienta stāvokļa uzlabošanos, ārstēšanu ar ipilimumabu var atsākt, un kortikosteroīdu devas samazināšana jāuzsāk atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz mēneša laikā.

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērotas smagas endokrinopātijas, tai skaitā hipotireoze, hiperitreoze, virsnieru mazspēja (tai skaitā sekundāra adrenokortikāla mazspēja), hipofizīts (tai skaitā hipofīzes hipofunkcija), cukura diabēts un diabētiska ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāvēro, vai pacientiem nerodas endokrinopātiju klīniskās pazīmes un simptomi vai hiperglikēmija un vairogdziedzera darbības izmaiņas (ārstēšanas sākumā, periodiski ārstēšanas laikā un pēc vajadzības, pamatojoties uz klīnisku novērtējumu). Pacientiem var būt nogurums, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, sāpes vēderā, vēdera izejas izmaiņas un hipotensija vai arī nespecifiski simptomi, kas var norādīt uz citiem cēloņiem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs vai pamatslimību. Ja vien nav konstatēta cita etioloģija, endokrinopātiju pazīmes un simptomus jāuzskata par saistītiem ar imūno sistēmu.

Simptomātiskas hipotireozes gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk antitireoīdu līdzekļu lietošana. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Jāturpina vairogdziedzera darbības uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša hormonu aizstājterapija tiek izmantota. Ja rodas dzīvībai bīstama hipertireoze vai hipotireoze, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam.

Simptomātiskas 2. pakāpes virsnieru mazspējas gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un pēc vajadzības jāsāk fizioloģiska kortikosteroīdu aizstājterapija. Smagas (3. pakāpes) vai dzīvībai bīstamas (4. pakāpes) virsnieru mazspējas gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam. Jāturpina virsnieru darbības un hormonu līmeņa uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša hormonu aizstājterapija tiek izmantota.

Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk hormonu aizstājterapija. Ja ir aizdomas par hipofīzes iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja rodas dzīvībai bīstams (4. pakāpes) hipofizīts, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam. Jāturpina hipofīzes darbības un hormonu līmeņa uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša kortikosteroīdu aizstājterapija tiek izmantota.

Simptomātiska diabēta gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk insulīna aizstājterapija. Jāturpina cukura līmeņa asinīs uzraudzība, lai nodrošinātu atbilstoša insulīna aizstājterapija tiek izmantota. Ja rodas dzīvībai bīstams diabēts, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam.

Ar infūziju saistīta reakcija

Ipilimumabs monoterapijas veidā vai kombinācijā ar nivolumabu

Ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas klīniskajos pētījumos novērotas smagas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas infūziju ievadīšana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacienti, kuriem ir ar infūziju saistītas vieglas vai vidēji smagas reakcijas, var saņemt ipilimumabu vai ipilimumaba un nivolumaba

kombinēto terapiju, ja tiek nodrošināta rūpīga uzraudzība un premedikācija atbilstoši vietējām vadlīnijām par infūziju izraisītu reakciju profilaksi.

Citas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības

Ipilimumabs monoterapijas veidā

Pacientiem, kuri MDX010–20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, ziņots par šādām, iespējams, ar imūno sistēmu saistītām, nevēlamām blakusparādībām: uveītu, eozinofiliju, lipāzes koncentrācijas paaugstināšanos un glomerulonefrītu. Turklāt pacientiem, kuri MDX010–20 tika ārstēti ar ipilimumabu 3 mg/kg + gp100 peptīda vakcīnu, ziņots par irītu, hemolītisko anēmiju, amilāzes koncentrācijas paaugstināšanos, vairāku orgānu mazspēju un pneimonītu. Pēcregistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindroma gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja šīs reakcijas norit smagi (3. vai 4. pakāpe), var būt nepieciešama tūlītēja sistēmiska kortikosteroīdu terapija lielās devās un ipilimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar ipilimumabu saistīta uveīta, irīta vai episklerīta gadījumā atbilstoši medicīniskajām indikācijām jāapsver lokāla kortikosteroīdu acu pilienlietošana.

Hemofāgiska histiocitoze

Saistībā ar ipilimumaba terapiju ir ziņots par hemofāgisko histiocitozi. Pacienti ar šo nevēlamo reakciju parasti labi reaģēja uz kortikosteroīdu terapiju. Lielākajā daļā ziņojumos minēto gadījumu iepieks bija veikta terapija ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoru. Jāievēro piesardzība, ja ipilimumabs tiek ievadīts pēc PD-1 vai PD-L1 inhibitora vai kombinācijā ar šādu līdzekli.

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Klīniskajos pētījumos mazāk nekā 1% pacientu, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērotas šādas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības: pankreatīts, uveīts, demielinizācija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas nerva un sestā nerva parēze), Gijēna-Barē sindroms, miastēnijas sindroms, encefalīts, gastrīts, sarkoidoze, duodenīts, miozīts, miokardīts un rabdomiolīze. Pēcregistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindroma gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu šo etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma jāatliek ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas devu ievadīšana un jālieto kortikosteroīdi. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu var atsākt. Kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja atkārtoti rodas jebkādas smagas ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības vai ja rodas jebkādas dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības.

Saistībā ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu ziņots par retiemi miotoksicitātes gadījumiem (miozītu, miokardītu un rabdomiolīzi), no kuriem dažos iznākums bijis letāls. Ja pacientam rodas miotoksicitātes pazīmes vai simptomi, jāsāk rūpīga uzraudzība un pacients jānosūta pie speciālista, lai nekavējoties veiktu pārbaudes un sāktu ārstēšanu. Atkarībā no miotoksicitātes smaguma jāatliek vai jāpārtrauc ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Slimībai specifiski piesardzības pasākumi

Melanoma

Pacienti ar acs melanomu, primāru CNS melanomu un aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti MDX010-20 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acu melanomu klīniskajā pētījumā CA184-169 netika iekļauti. Tomēr pacienti ar smadzeņu metastāzēm šajā pētījumā tika iekļauti, ja viņiem nebija ar smadzeņu metastāzēm saistītu neiroloģisku

simptomu, un viņiem nebija nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu terapija vai viņi to nebija saņēmuši 10 dienas pirms ipilimumaba terapijas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acs melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un iepriekšēju terapiju ar ipilimumabu netika iekļauti pediatriiskajā pētījumā CA184070 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acs melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un iepriekšēju terapiju ar CTLA-4, PD-1, PD-L1 vai CD137 mērķa līdzekļiem netika iekļauti pediatriiskajā pētījumā CA184178 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija ≥ 2 , aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai autoimūna slimība, kā arī pacientiem, kuri pirms iesaistīšanās pētījumos bija saņēmuši sistēmisku imūnsupresantu terapiju, tika izslēgti no ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas klīniskajiem pētījumiem. No melanomas klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem bija acu/uveāla melanoma. Datu trūkuma dēļ nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo ieguvumu un risku.

Salīdzinot pret nivolumaba monoterapiju, PFS paildzināšanās ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju ir pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju. Pacientiem ar augstu audzēja PD-L1 ekspresiju (PD-L1 $\geq 1\%$) OS uzlabošanās ar ipilimumabu un nivolumabu un nivolumaba monoterapiju bija līdzīga. Pirms sākt šādu kombinētu terapiju, ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt konkrētā pacienta un viņa audzēja īpatnības, ņemot vērā novērotos ieguvumus un zāļu kombinācijas toksicitāti salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana melanomas pacientiem ar strauji progresējošu slimību.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar strauji progresējošu slimību ārstiem jāņem vērā, ka ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas iedarbība sākas vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar autoimūnu slimību

Klīniskajos pētījumos netika pētīti pacienti ar autoimūnu slimību anamnēzē (izņemot vitiligo un atbilstoši kontrolētu endokrīno dziedzeru mazspēju, piemēram, hipotireozi), tai skaitā pacienti, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresīva terapija esošas aktīvas autoimūnas slimības vai orgāna transplantāta saglabāšanas dēļ. Ipilimumabs ir T šūnu aktivators, kas pastiprina imūnās sistēmas atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu), un tas var mijiedarboties ar imūnsupresīvu terapiju, izraisot pamatslimības paasinājumu vai paaugstinot transplantāta atgrūšanas reakcijas risku. Ipilimumabu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagu aktīvu autoimūnu slimību, kuras gadījumā papildu imūnās sistēmas aktivācija varētu radīt dzīvībai bīstamu situāciju. Citiem pacientiem ar autoimūnu slimību anamnēzē ipilimumabs jālieto piesardzīgi, katram pacientam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo risku un ieguvumu.

Pacienti, kas ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu

Viens ml zāļu satur 0,1 mmol (vai 2,30 mg) nātrija. Tas jāņem vērā, ārstējot pacientus, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

Lietošana vienlaicīgi ar vemurafenību

Pirmās fāzes pētījumā pēc vienlaicīgas ipilimumaba (pa 3 mg/kg) un vemurafeniba (pa 960 vai 720 mg divas reizes dienā) lietošanas ir aprakstīta asimptomātiska AFT rādītāju paaugstināšanās (AlAT/AsAT $> 5 \times$ ANR vai kopējā bilirubīna līmenis $> 3 \times$ ANR). Saskaņā ar šiem sākotnējiem datiem vienlaicīga ipilimumaba un vemurafeniba lietošana nav ieteicama.

Secīga ievadīšana ar vemurafenību

2. fāzes pētījumā secīgi ārstējot ar vemurafenibu, kam sekoja 10 mg / kg ipilimumaba ievadīšana pacientiem ar BRAF-mutāciju izraisītu metastātisku melanomu, biežāk novēroja 3.+ pakāpes ādas blakusparādības, nekā lietojot tikai ipilimumabu. Jāuzmanās, ja ievada ipilimumabu pēc iepriekšējās vemurafeniba lietošanas.

Pediātriskā populācija

Pieejami ierobežoti, bet ne ilgtermiņa, drošuma dati par ipilimumaba lietošanu pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem.

Pieejami tikai ļoti ierobežoti dati par bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem. Tādēļ ipilimumabu nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

Pirms uzsākt monoterapiju ar ipilimumabu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ārstiem tiek rekomendēts rūpīgi izvērtēt katru pacientu individuāli, ņemot vērā ierobežotos pieejamos datus, novērotos uzlabojumus un toksicitāti, lietojot ipilimumabu monoterapijā pediātriskajā populācijā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ipilimumabs ir cilvēka monoklonālā antivielā, kuras metabolismā nepiedalās citohroma P450 enzīmi (CYP) vai citi zāļu metabolismā iesaistītie enzīmi.

Pacientiem ar iepriekš neārstētu progresējušu melanomu tika veikts zāļu mijiedarbības pētījums par ipilimumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (dakarbazīns vai paklitaksels/karboplatīns) pieaugušajiem, izvērtējot mijiedarbību ar CYP izozīmiem (īpaši CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 un CYP3A4). Klīniski nozīmīga ipilimumaba un paklitaksela/karboplatīna, dakarbazīna vai tā metabolīta 5–amīnimidazola–4–karboksamīda (AIK) farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota.

Citi mijiedarbības veidi

Kortikosteroīdi

Sākuma stāvoklī, pirms ipilimumaba terapijas uzsākšanas jāizvairās no sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas, jo tie var ietekmēt ipilimumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr pēc ipilimumaba uzsākšanas var lietot sistēmisku kortikosteroīdu terapiju vai citus imūnsupresīvus līdzekļus ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību terapijai. Sistēmiska kortikosteroīdu lietošana pēc ipilimumaba terapijas uzsākšanas neietekmē ipilimumaba efektivitāti.

Antikoagulanti

Zināms, ka antikoagulantu lietošana paaugstina kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku. Tā kā ipilimumaba lietošanas nevēlama blakusparādība ir kuņģa-zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacienti, kuriem nepieciešama vienlaicīga antikoagulantu terapija, rūpīgi jāuzrauga.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ipilimumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēka IgG1 šķērso placentāro barjeru. Nav zināms iespējamais ārstēšanas radītais risks auglim. YERVOY lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama, ja vien klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Pierādīts, ka makakiem, kas saņēmuši ipilimumabu grūsnības laikā, tas ļoti zemā līmenī izdalās pienā. Nav zināms, vai ipilimumabs izdalās cilvēka pienā. IgG izdalīšanās cilvēka pienā kopumā ir ierobežota, un IgG ir zema perorālā biopieejamība. Būtiska sistēmiska iedarbība zīdainim, un ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Tomēr, tā kā nav zināmas iespējamās nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem, lēmumu pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar YERVOY jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no YERVOY terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi par ipilimumaba ietekmi uz fertilitāti nav veikti. Tādēļ nav zināma ipilimumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

YERVOY maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tā kā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, kamēr nav skaidrs, ka ipilimumabs neizraisa nelabvēlīgu ietekmi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ipilimumabs monoterapijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu)

a. Drošuma profila kopsavilkums

Ipilimumabs tika nozīmēts aptuveni 10 000 pacientu klīniskās programmas ietvaros, kurā izvērtēja dažādu devu lietošanu dažādiem audzēju veidiem. Ja nav norādīts savādāk, turpmāk sniegtie dati atspoguļo ipilimumaba 3 mg/kg lietošanu melanomas klīniskajos pētījumos. 3. fāzes pētījumā MDX010–20 (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacienti saņēma vidēji 4 devas (diapazons no 1-4).

Ipilimumaba lietošana visbiežāk ir saistīta ar nevēlamām blakusparādībām, kuras izraisa pastiprināta vai pārmērīga imūnās sistēmas aktivitāte. Vairums šo blakusparādību, tai skaitā smagas blakusparādības, izzuda pēc atbilstošas terapijas uzsākšanas vai ipilimumaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu par nevēlamu ar imūno sistēmu saistīto blakusparādību terapiju).

Pacientiem, kuri MDX010-20 saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, visbiežāk ziņoja par šādām nevēlamām blakusparādībām ($\geq 10\%$ pacientu): caureja, izsitumi, nieze, nogurums, slikta dūša, vemšana, samazināta ēstgriba un sāpēs vēderā. Vairums blakusparādību bija vieglas un vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe). Ipilimumaba terapiju nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauca 10% pacientu.

b. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

3. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar progresējošu melanomu, kuri klīniskajos pētījumos ārstēšanā saņēma ipilimumabu 3 mg/kg (n= 767).

Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pāreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību rādītāji HLA-A2*0201 pozitīviem pacientiem, kuri MDX010–20 saņēma YERVOY, bija līdzīgi nevēlamo blakusparādību rādītājiem, ko novēroja klīniskā programmā kopumā.

Ipilimumaba 3 mg/kg drošuma profils ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, apvienojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus (N = 75; ārstētie), terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem divos retrospektīvos novērojuma pētījumos (N = 273 un = 157) un CA184-169 (N=362) bija līdzīgs drošuma profilam pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu melanomu.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar progresējošu melanomu, kas ārstēšanā saņēma ipilimumabu 3 mg/kg (n=767)^a

Infekcijas un infestācijas	
Retāk	sepsē ^b , septisks šoks ^b , urīnceļu infekcija, elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži	audzēja sāpes
Retāk	paraneoplastiskais sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	anēmija, limfopēnija
Retāk	hemolītiskā anēmija ^b , trombocitopēnija, eozinofīlija, neitropēnija
Nav zināmi	hemofāgiska histiocitoze ^c
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	paaugstināta jutība
Ļoti reti	anafilaktiskā reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	hipopituitārisms (tai skaitā hipofīzīts) ^c , hipotireozes
Retāk	vīrsnieru mazspēja ^c , sekundāra adrenokortikāla mazspēja ^d , hipertireoze ^c , hipogonādisms
Reti	autoimūns tireoidīts ^d , tireoidīts ^d
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Bieži	dehidratācija, hipokaliēmija
Retāk	hiponatriēmija, alkaloze, hipofosfatēmija, audzēja sabrukšanas sindroms, hipokalciēmija ^d
Psihiskie traucējumi	
Bieži	apjukuma stāvoklis
Retāk	izmaiņas psihiskajā stāvoklī, depresija, pazemināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	perifēra sensora neiropātija, reibonis, galvassāpes, letargija
Retāk	Gijēna-Barē sindroms ^{b,c} , meningīts (aseptisks), autoimūna centrāla neiropātija (encefalīts) ^d , sinkope, kraniālo nervu neiropātija, galvas smadzeņu tūska, perifēra neiropātija, ataksija, trīce, mioklonuss, dizartrija
Reti	<i>myasthenia gravis</i> ^d
Acu bojājumi	
Bieži	neskaidra redze, sāpes acī
Retāk	uveīts ^c , asinsizplūdums stiklveida ķermenī, irīts ^c , acs tūska ^d , blefarīts ^d , pazemināts redzes asums, svešķermeņa sajūta acīs, konjunktivīts
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms ^e
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	aritmija, priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipotensija, pietvīkums, karstuma viļņi
Retāk	vaskulīts, angiopātija ^b , perifēra išēmija, ortostatiska hipotensija
Reti	temporāls arterīts ^d
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Bieži	aizdusa, klepus
Retāk	elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms ^b , plaušu infiltrācija, plaušu tūska, pneimonīts, alerģisks rinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja ^c , vemšana, slikta dūša
Bieži	asiņošana kuņģa-zarnu traktā, kolīts ^{b,c} , aizcietējumi, gastroezofageālā refluksa

	slimība, sāpes vēderā, gļotādas iekaisums ^d
Retāk	kuņģa-zarnu trakta perforācija ^{b,c} , resnās zarnas perforācija ^{b,c} , zarnu perforācija ^{b,c} , peritonīts ^b , gastroenterīts, divertikulīts, pankreatīts, enterokolīts, kuņģa čūla, plaša zarnu čūla, ezofagīts, ileuss ^d
Reti	proktīts ^d
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	aknu funkcijas novirze no normas
Retāk	aknu mazspēja ^{b,c} , hepatīts, hepatomegālija, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi ^c , nieze ^c
Bieži	dermatīts, eritēma, vitiligo, nātrene, ekzēma ^d , alopēcija, svīšana naktī, sausa āda
Retāk	toksiskā epidermas nekrolīze ^{b,c} , leukocitoklastisks vaskulīts, ādas lobīšanās, matu krāsas izmaiņas ^d
Reti	multiformā eritēma ^d , psoriāze ^d zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ^d
Nav zināmi	pemfigoīds
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	artralģija, mialģija, kaulu un muskuļu sāpes, muskuļu spazmas
Retāk	reimatiska polimialģija, miozīts ^d , artrīts, muskuļu vājums ^d
Reti	polimiozīts ^d
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	nieru mazspēja ^b , glomerulonefrīts ^c , autoimūns nefrīts ^d , renālā tubulārā acidoze, hematūrija ^d
Reti	proteinūrija ^d
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	amenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, reakcija injekcijas vietā, drudzis
Bieži	drebuļi, astēnija, tūska, sāpes, gripai līdzīga slimība ^d
Retāk	vairāku orgānu mazspēja ^{b,c} , sistēmiskas iekaisīgas reakcijas sindroms ^d , ar infūziju saistīta reakcija
Izmeklējumi	
Bieži	alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās ^c , aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās ^c , sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs ^d , bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, ķermeņa masas samazināšanās
Retāk	gamma glutamiltransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās ^d , kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, vairogdziedzeri stimulējošā hormona koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kortizola koncentrācijas pazemināšanās asinīs, kortikotropīna koncentrācijas pazemināšanās asinīs, lipāzes koncentrācijas paaugstināšanās ^c , amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs ^c , pozitīvs antinukleāro antivielu tests ^d , testosterona koncentrācijas pazemināšanās asinīs
Reti	vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa pazemināšanās asinīs ^d , tiroksīna koncentrācijas pazemināšanās ^d , prolaktīna līmeņa izmaiņas asinīs ^d

^a Sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz apkopotajiem datiem no 9 klīniskajiem pētījumiem, kuros pētīta ipilimumaba 3 mg/kg deva melanomas ārstēšanai.

^b Tai skaitā letāls iznākums.

^c Papildu informācija par šīm blakusparādībām, kuras, iespējams, radījusi iekaisuma reakcija, sniegta „Atsevišķu nevēlamu blakusparādību aprakstā” un 4.4 apakšpunktā. Šajos apakšpunktos sniegtie dati galvenokārt atspoguļo 3. fāzes pētījumā MDX010-20 iegūto pieredzi.

^d Sastopamības biežuma noteikšanai tika iekļauti dati ārpus 9 pabeigtu melanomas klīnisko pētījumu datiem.

^e Pēcreģistrācijas notikums (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri melanomas klīniskajos pētījumos lietoja citas ipilimumaba devas (mazākas vai lielākas nekā 3 mg/kg), ziņots par papildu nevēlamām blakusparādībām, kas nav minētas 2. tabulā. Šo papildu blakusparādību sastopamības biežums bija < 1%, ja nav norādīts citādi: meningisms,

miokardīts, izsvīdums perikardā, kardiomiopātija, autoimūns hepatīts, mezglainā eritēma, autoimūns pankreatīts, hiperpituitārisms, hipoparatiroze, infekciozs peritonīts, episklerīts, sklerīts, Reino sindroms, palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms, citokīnu izdalīšanās sindroms, sarkoidoze, gonadotropīna koncentrācijas pazemināšanās asinīs, leikopēnija, policitēmija, limfocitoze, acu miozīts un neirosensorā hipoakūzija.

Ipilimumaba 3 mg/kg vispārējais drošuma profils klīniskajā pētījumā CA184-169 (N=362) atbilda tam, kas bija konstatēts lietojot ipilimumbu pacientiem, kuriem ārstēja progresējošu melanomu.

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu (skatīt 4.2. apakšpunktu)

a. Drošuma profila kopsavilkums

Kad ipilimumabu lieto kombinācijā ar nivolumabu, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāskata nivolumaba zāļu apraksts. Papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, kas saistīti ar nivolumaba terapiju, lūdzam skatīt nivolumaba zāļu aprakstā.

Saskaņā ar apkopotiem rezultātiem par 3 mg/kg lielu ipilimumaba devu lietošanu kombinācijā ar 1 mg/kg lielu nivolumaba devu lietošanu pacientiem ar melanomu (n = 448), kad minimālais apsekošanas ilgums bija no 6 līdz 28 mēnešiem, visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija izsitumi (52%), nogurums (46%), caureja (43%), nieze (36%), slikta dūša (26%), drudzis (19%), samazināta ēstgriba (16%), hipotireoze (16%), kolīts (15%), vemšana (14%), artralģija (13%), sāpes vēderā (13%), galvassāpes (11%) un dispnoja (10%). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe).

No tiem 313 pacientiem, kuri pētījumā CA209067 tika ārstēti, lietojot 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba, 154 pacientiem (49%) 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības radās jau sākotnējā kombinētās terapijas periodā. Starp tiem 147 šīs grupas pacientiem, kuriem terapija tika turpināta monoterapijas fāzē, tās laikā 47 pacientiem (32%) radās vismaz viena 3. vai 4. pakāpes nevēlama blakusparādība.

b. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas saskaņā ar apvienotajiem datiem novērotas pacientiem, kuri terapijā saņēmuši 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba (n = 448), ir norādītas 4. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar progresējušu melanomu, kuri saņem ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg*

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	pneimonija, augšējo elpceļu infekcija
Retāk	bronhīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	eozinofīlija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija, paaugstināta jutība
Retāk	sarkoidoze
Nav zināmi	transplantēta norobežota orgāna atgrūšana
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipotireoze
Bieži	virsnieru mazspēja, hipopituitārisms, hipofizīts, hipertireoze, tiroidīts
Retāk	diabētiska ketoacidoze ^c , cukura diabēts ^c
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Bieži	dehidratācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	hepatīts ^c
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	perifēra neiropātija, reibonis
Retāk	Gijēna-Barē sindroms, polineuropātija, neiīts, n. peroneus parēze, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas nerva un atvīlcējnerva parēze), encefalīts ^c
Acu bojājumi	
Bieži	uveīts, neskaidra redze
Nav zināmi	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms ^h
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	tahikardija
Retāk	aritmija (tai skaitā kambaru aritmija) ^{a,d} , priekškambaru fibrilācija, miokardīts ^{a,f}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	
Ļoti bieži	dispnoja
Bieži	pneimonīts ^{a,c} , plaušu embolija ^a , klepus
Retāk	pleirāls izsvīdums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	kolīts ^a , caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
Bieži	stomatīts, pankreatīts, aizcietējums, sausa mute
Retāk	zarnas perforācija ^a , gastrīts, duodenīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi ^c , nieze
Bieži	vītiligo, sausa āda, eritēma, alopecija, nātrene
Retāk	psoriāze
Reti	toksiska epidermas nekrolīze ^{a,f} , Stīvensa-Džonsona sindroms ^f
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	artralģija
Bieži	kaulu un muskuļu sāpes ^g
Retāk	spondilartropātija, Šegrēna sindroms, artrīts, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts) ^{a,f} , rabdomiolīze ^{a,f}

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums) ^{a,c}
Retāk	tubulointersticiāls nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, paaugstināta ķermeņa temperatūra
Bieži	tūska (tai skaitā perifēra tūska), sāpes
Retāk	sāpes krūtīs
Izmeklējumi^b	
Ļoti bieži	paaugstināts AsAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis, hiperglikēmija ^c , hipoglikēmija, limfopēnija, leukopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, hipokalcēmija, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hiponatrēmija
Bieži	hiperkalcēmija, hipermagnēmija, hipernatrēmija, samazināta ķermeņa masa

* Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu, lietojot pirmās 4 devas, pēc tam turpinot izmantot nivolumaba monoterapiju, melanomas ārstēšanai.

^a Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu

^b Laboratorisko rādītāju noviržu biežums atspoguļo tādu pacientu īpatsvaru, kuriem pasliktinājās laboratoriskie rādītāji, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Skatīt tālāk "Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts; laboratorisko rādītāju novirzes".

^c Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ziņots par dzīvībai bīstamiem gadījumiem.

^d Metastātiskas melanomas pacientu populācijā pēc CTLA4/BRAF inhibitoru terapijas sirds funkcijas traucējumu grupas nevēlamās blakusparādības neatkarīgi no cēloņsakarības nivolumaba grupā novēroja biežāk nekā ķīmijterapijas grupā. Sastopamība uz 100 zāļu iedarbības pacientgadiem bija 9,3 un 0 gadījumi; nopietnas sirds patoloģijas novēroja 4,9% pacientu nivolumaba grupā un 0% pacientu pētnieka izvēlētajā grupā. Metastātiskas melanomas pacientu, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, populācijā ar sirds funkciju saistītas nevēlamās blakusparādības nivolumaba grupā radās retāk nekā dakarbazīna grupā. Pētnieki nevienu no tām, izņemot aritmiju (priekškambaru fibrilācija, tahikardija un kambaru aritmija) neatzina par saistītu ar nivolumabu.

^e Izsitumi ir salikts termins, kas ietver makulopapulārus izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, masaliņu izsitumiem līdzīgus izsitumus, papulārus izsitumus, pustulozus izsitumus, papuloskvamozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, atopisku dermatītu, bullozu dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, psoriāzes veida dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un pemfigoīdu.

^f Novērota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums noteikts, ņemot vērā lietošanu visas programmas garumā.

^g Kaulu un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūškurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūtu, mialģiju, sāpes kakla daļā, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.

^h Pēc zāļu reģistrācijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)

c. Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Izņemot vietas, kur norādīts citādi, dati par ipilimumaba monoterapiju ir iegūti par pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumā par progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu (MDX010-20) saņēma 3 mg/kg ipilimumaba monoterapijā (n=131) vai 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar gp100 (n=380) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ipilimumabs, lietots kombinācijā ar nivolumabu, ir saistīts ar nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Vairumā gadījumu pēc atbilstošas ārstēšanas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda. 5. tabulā sniegta informācija, cik procentiem pacientu ar blakusparādībām, kas saistītas ar imunitāti, tika pilnīgi pārtraukta kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu. Turklāt 5. tabulā ir sniegta informācija par to, cik procentiem pacientu no tiem, kuriem radās attiecīgie notikumi, bija nepieciešams lietot lielas kortikosteroīdu devas (vismaz tādas, kas bija līdzvērtīgas 40 mg prednizona dienā). Šādu nevēlamu blakusparādību ārstēšanas norādījumi ir sniegti 4.4. apakšpunktā.

5. tabula. Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc terapija vai jālieto lielas kortikosteroīdu devas atbilstoši dozēšanas shēmai

	Ipilimumabs 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu 1 mg/kg %
Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc zāļu lietošana	
Pneimonīts	2,0
Kolīts	16
Hepatīts	9
Nefrīts un nieru disfunkcija	1,1
Endokrinopātijas	2,7
Āda	0,9
Paaugstināta jutība/Infūzijas izraisīta reakcija	0
Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ jālieto lielas kortikosteroīdu devas^{a,b}	
Pneimonīts	63
Kolīts	46
Hepatīts	46
Nefrīts un nieru disfunkcija	17
Endokrinopātijas	27
Āda	7
Paaugstināta jutība/Infūzijas izraisīta reakcija	6

^a Vismaz tāda, kas bija līdzvērtīga 40 mg prednizona dienā

^b Biežums aprēķināts pēc tādu pacientu skaita, kuriem radās ar imūno sistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība

Ar imūno sistēmu saistītās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Par kuņģa-zarnu trakta perforācijām ar letālu iznākumu ziņots < 1% pacientu, kuri lietoja ipilimumabu 3 mg/kg kombinācijā ar gp100.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā par caureju un kolītu ziņots attiecīgi 27% un 8% pacientu. Smagas (3. vai 4. pakāpe) caurejas un smaga (3. vai 4. pakāpe) kolīta sastopamības biežums bija 5% katrai blakusparādībai. Laika mediāna no terapijas sākuma līdz smagām vai letālām (3. līdz 5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām bija 8 nedēļas (diapazons no 5 līdz 13 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (90%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai (definēts kā uzlabošanās līdz vieglai pakāpei [1. pakāpe] vai vēl izteiktāka uzlabošanās, vai uzlabošanās līdz sākuma stāvoklim) bija 4 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 22 nedēļām). Klīniskajos pētījumos ar imūno sistēmu saistīta kolīta gadījumā tika konstatēts gļotādas iekaisums ar čūlām vai bez tām un limfocītu un neitrofilo leukocītu infiltrācija.

Ar imunitāti saistīts kolīts

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, caurejas vai kolīta sastopamība bija 46,7% (209/448). 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumus novēroja attiecīgi 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) un 0,4% (2/448) pacientu. Netika ziņots par 5. pakāpes gadījumiem. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,2 mēneši (diapazons: 0,0-22,6). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 186 pacientiem (89,4%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 3,0 nedēļas (diapazons: 0,1-159,4⁺).

Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, pneimonīta, tostarp intersticiālas plaušu slimības, sastopamība bija 7,8% (35/448). 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumus novēroja attiecīgi 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) un 0,2% (1/448) pacientu. Vienā no 3. pakāpes pneimonīta gadījumiem pacienta stāvoklis

11 dienu laikā pasliktinājās, un iznākums bija letāls. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,6 mēneši (diapazons: 0,7-12,6). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 33 pacientiem (94,3%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,1 nedēļas (diapazons: 0,3-35,1).

Ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnu ar imūno sistēmu saistītu hepatotoksicitāti. Par aknu mazspēju ar letālu iznākumu ziņots < 1% pacientu, kas saņēma ipilimumaba 3 mg/kg monoterapiju.

Par jebkādas smaguma pakāpes AsAT un ALAT koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja attiecīgi 1% un 2% pacientu. Ziņojumi par smagu (3. vai 4. pakāpe) AsAT vai ALAT koncentrācijas palielināšanos netika saņemti. Laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas vai letālas (2. līdz 5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas hepatotoksicitātes attīstībai bija no 3 līdz 9 nedēļām. Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, laiks līdz blakusparādības izzušanai bija no 0,7 līdz 2 nedēļām. Klīniskajos pētījumos aknu biopsijās pacientiem ar hepatotoksicitāti, kas saistīta ar imūno sistēmu, tika konstatēts akūts iekaisums (neitrofilie leikocīti, limfocīti un makrofāgi).

Pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu lielākā devā par ieteicamo kombinācijā ar dakarbazīnu, ar imūno sistēmu saistītā hepatotoksicitāte radās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg.

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg, aknu funkcionālo rādītāju noviržu sastopamība bija 29,5% (132/448). 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumus novēroja attiecīgi 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) un 1,8% (8/448) pacientu. Netika ziņots par 5. pakāpes gadījumiem. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,5 mēneši (diapazons: 0,0-30,1). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 124 pacientiem (93,9%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 5,1 nedēļas (diapazons: 0,1-106,9).

Ar imūno sistēmu saistītas ādas nevēlamas blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, kas var būt saistītas ar imūno sistēmu. Par toksisko epidermas nekrolīzi (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu) ziņoja < 1% pacientu, kas lietoja ipilimumabu un gp100 kombināciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ipilimumaba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ir ziņots reti. Ziņots par atsevišķiem pemfigoīda gadījumiem pēcreģistrācijas periodā.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā par jebkādas smaguma pakāpes izsitumiem un niezi ziņoja 26% pacientu. Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze galvenokārt bija viegli (1. pakāpe) vai vidēji smagi (2. pakāpe) un reaģēja uz simptomātisku terapiju. Laika mediāna no terapijas sākuma līdz vidēji smagu, smagu vai letālu (2. līdz 5. pakāpe) ādas nevēlamu blakusparādību attīstībai bija 3 nedēļas (diapazons no 0,9 līdz 16 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (87%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 5 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 29 nedēļām).

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, izsitumu sastopamība bija 65,0% (291/448). 2. pakāpes vai 3. pakāpes notikumus novēroja attiecīgi 20,3% (91/448) un 7,6% (34/448) pacientu. Netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes gadījumiem. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 0,5 mēneši (diapazons: 0,0-19,4). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 191 pacientiem (65,9%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 11,4 nedēļas (diapazons: 0,1-150,1⁺). Novēroti reti SDŽS un TEN gadījumi, daži no tiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas neiroloģiskās blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām neiroloģiskām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Par letālu Gijēna-Barē sindromu ziņots < 1% pacientu, kuri lietoja ipilimumabu 3 mg/kg un gp100 kombināciju. Par myasthenia gravis līdzīgiem simptomiem arī ziņots < 1% pacientu, kas klīniskajos pētījumos saņēma lielākas ipilimumaba devas.

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, nefrīta vai nieru disfunkcijas sastopamība bija 5,1% (23/448). 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumus novēroja attiecīgi 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) un 0,7% (3/448) pacientu. Netika ziņots par 5. pakāpes gadījumiem. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,6 mēneši (diapazons: 0,5-21,8). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 21 pacientam (91,3%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 2,1 nedēļas (diapazons: 0,1- 125,1⁺).

Ar imūno sistēmu saistīta endokrinopātija

Ipilimumaba monoterapijas 3 mg/kg grupā par jebkādas smaguma pakāpes hipopituitārismu ziņots 4% pacientu. Par jebkādas smaguma pakāpes virsnieru mazspēju, hipertireozi un hipotireozi ziņots 2% pacientu katras blakusparādības grupā. Par smagu (3. vai 4. pakāpe) hipopituitārismu ziņots 3% pacientu. Ziņojumi par smagu vai ļoti smagu (3. vai 4. pakāpe) virsnieru mazspēju, hipertireozi vai hipotireozi netika saņemti. Laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas vai ļoti smagas (2. līdz 4. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas attīstībai bija no 7 līdz gandrīz 20 nedēļām. Klīniskajos pētījumos novērotās ar imūno sistēmu saistītās endokrinopātijas kopumā labi varēja kontrolēt, izmantojot hormonu aizstājterapiju.

Starp pacientiem, kuri lietojuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 25,2% (113/448). 2. pakāpes vai 3. pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumus novēroja attiecīgi 14,5% (65/448) un 1,3% (6/448) pacientu. 2. pakāpes vai 3. pakāpes hipofizītu (arī limfocītisku hipofizītu) novēroja attiecīgi 5,8% (26/448) un 2,0% (9/448) pacientu. 2. pakāpes vai 3. pakāpes hipofīzes hipofunkciju novēroja attiecīgi 0,4% (2/448) un 0,7% (3/448) pacientu. 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes virsnieru mazspēju (arī sekundāru adrenokortikālu mazspēju) novēroja attiecīgi 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) un 0,2% (1/448) pacientu. 1. pakāpes, 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes cukura diabētu un 4. pakāpes diabētisko ketoacidozi novēroja pa 0,2% (1/448) pacientu. Netika ziņots par 5. pakāpes endokrinopātijām. Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju rašanās brīdim bija 1,9 mēneši (diapazons: 0,0-28,1). Stāvokļa uzlabošanu novēroja 64 pacientiem (45,4%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,4 līdz 155,4⁺ nedēļām.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši ipilimumabu devā 3 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg, paaugstinātas jutības vai infūzijas izraisītu reakciju sastopamība bija 3,8% (17/448); to smagums visos gadījumos bija atbilstošs 1. vai 2. pakāpei. 2. pakāpes gadījumus novēroja 2,2% pacientu (10/448). Netika ziņots par 3.-5. pakāpes gadījumiem.

Imūngenitāte

Antivielas pret ipilimumabu izveidojās mazāk nekā 3% pacientu ar progresējošu melanomu, kuri 2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos saņēma ipilimumabu. Nevienam pacientam neradās ar infūziju saistīta vai infūzijas laikā radusies paaugstinātas jutības vai anafilaktiska reakcija. Kopumā netika novērota acīmredzama saistība starp antivielu veidošanos un nevēlamām blakusparādībām.

No pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un kuriem bija iespējams novērtēt antivielu pret ipilimumabu klātbūtni, 8,4% tika konstatētas ārstēšanas rezultātā radušās antivielas pret ipilimumabu, un 0,3% tika konstatētas neitralizējošas antivielas.

Gadījumos, kad pēc ipilimumaba monoterapijas vai kombinētās terapijas ar nivolumabu saņemšanas bija izveidojušās antivielas pret ipilimumabu, tā klīrenss nebija izmainīts. Netika konstatēti pierādījumi par efektivitātes zudumu vai izmainītām toksicitātes īpašībām, ja kombinētās terapijas laikā organismā bija antivielas pret ipilimumabu.

Laboratorisko rādītāju novirzes, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu

No pacientiem, kuri saņēmuši kombinēto terapiju ar ipilimumabu devā 3 mg/kg un nivolumabu devā 1 mg/kg melanomas ārstēšanai, tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja sākotnējo laboratorisko

rādītāju noviržu pasliktināšanos līdz 3. vai 4. pakāpei, bija šāds: 2,8% - anēmija (visos gadījumos 3. pakāpe), 1,2% - trombocitopēnija, 0,5% -leikopēnija, 6,7% - limfopēnija, 0,7% -neitropēnija, 4,3% - paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 12,4% - paaugstināts AsAT līmenis, 15,3% - paaugstināts AlAT līmenis, 1,2% - paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 2,4% - paaugstināts kreatinīna līmenis, 5,3% -hiperglikēmija, 8,7% - paaugstināts amilāzes līmenis, 19,5% - paaugstināts lipāzes līmenis, 1,2% - hipokaliēmija, pa 0,2% hipernatriēmija un hiperkalciēmija, 0,5% - hiperkaliēmija, 0,3% - hipermagņiēmija, 4,8% - hipokaliēmija un 9,5% - hiponatriēmija.

d. Pediatriiskā populācija

Netika ziņots par jaunām nevēlamām blakusparādībām pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem.

Pētījumā CA184070 netika ziņots par 3. pakāpes ar imūnsistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām (isNB) nevienam pacientam, kas vecāks par 12 gadiem un kas saņēma ipilimumabu 3 mg/kg. Diviem (25,0%) no 8 pacientiem, kas saņēma terapijā 5 mg/kg, un vienam (11,1%) no 9 pacientiem, kas saņēma terapijā 10 mg/kg, tika ziņots par 3.–4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Neviena no tām nebija letāla. Šo nevēlamo blakusparādību veidi atbilda pieaugušajiem novērotajiem, kad visbiežāk tika ziņots par isNB visās grupās šādās kategorijās - kuņģa-zarnu trakta traucējumi (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] un 44,4% [10 mg/kg]), aknu darbības traucējumi (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) un ādas bojājumi (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) gadījumi. Šajā pētījumā netika novērotas jaunas vai negaidītas isNB. Netika konstatētas atšķirības to isNB spektrā, par kurām tika ziņots pieaugušajiem un pediatriiskajā populācijā.

Pētījumā CA184178 netika novērotas jaunas vai negaidītas isNB, un tās isNB, kuras tika novērotas, pēc to sastopamības biežuma, intensitātes un orgānu klases bija līdzīgas pieaugušo pētījumos ziņotajām. Diviem pacientiem 10 mg/kg grupā tika novērotas 1. un 3. pakāpes endokrīnas sistēmas isNB - hiperglikēmija. Netika ziņots par citiem endokrīnās sistēmas traucējumiem.

12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kā arī pieaugušajiem novēroto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums sniegts 6. tabulā.

6. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc ne vairāk kā četru 3, 5 un 10 mg/kg devu lietošanas, visi ārstētie pacienti

	Pacientu skaits (%)								
	Vecums ≥ 12 līdz 21 gads			Vecums 12 līdz < 18 gadi		Pieaugušie			
	Progresējoša melanoma un ar melanomu nesaistīti norobežoti audzēji			Progresējoša melanoma		Progresējoša melanoma			
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Apvienoti	CA184004/007/008/022 Apvienoti		
	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		
Visi nāves gadījumi, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)		

6. tabula.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc ne vairāk kā četriem 3, 5 un 10 mg/kg devu lietošanas, visi ārstētie pacienti

	Pacientu skaits (%)						
	Vecums ≥ 12 līdz 21 gads			Vecums 12 līdz < 18 gadi		Pieaugušie	
	Progresējoša melanoma un ar melanomu nesaistīti norobežoti audzēji			Progresējoša melanoma		Progresējoša melanoma	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Apvienoti	CA184004/007/008/022 Apvienoti
	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
Ar terapiju saistīti nāves gadījumi, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
NNB, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
NNB, ar zālēm saistītas, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
NB, kuru dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Ar zālēm saistītas NB, kuru dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
isNB, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
NB, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Ar zālēm saistītas NB, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17,0 izmantota priekš CA184070, v.19,0 priekš CA184178 un V.12,1 priekš Pieaugušo drošuma apkopotiem datiem (*Adult Safety Pool*). NI = nav izvērtēts

Pieaugušajiem nāves gadījumi, par kuriem ziņots šajā tabulā, notikuši 70 dienu laikā pēc pēdējās devas, neatkarīgi no saistības ar terapiju. Nāves pediatriko pacientu gadījumā bija gadījumi pētījuma laikā 30 dienu periodā pēc pēdējās devas saņemšanas, izņemot sadaļā "Visi nāves gadījumi", kur tās notika >30 dienu laikā pēc pēdējās devas. Pētījumā CA184178 par nāvi tika ziņots ne mazāk kā 90 dienu laikā pēc pēdējās devas.

Pētījumā CA184178 un Pieaugušo drošības apkopotajos datos saistība ar ipilimumabu ir ziņota kā iespējama, ticama, noteikta vai trūkst saistības, un pētījumā CA184070 kā saistīta vai trūkst saistības.

Saīsinājumi: NNB = nopietnas nevēlamas blakusparādības; NB = nevēlamas blakusparādības; isNB = ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Maksimālā panesamā ipilimumaba deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos pacienti saņēma devu līdz 20 mg/kg bez acīmredzamas toksiskas iedarbības.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem neatīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas ATĶ kods: L01XC11.

Darbības mehānisms

Citotoksisks T limfocītu antigēns-4 jeb CTLA-4 ir nozīmīgs T šūnu aktivitātes regulators. Ipilimumabs ir CTLA-4 imūnās kontroles sistēmas inhibitors, kas bloķē CTLA-4 inducētos T šūnas inhibējošos signālus, tā palielinot reaģētspējīgo T efektoršūnu skaitu, kuras tiek mobilizētas tiešai T šūnu imūnreakcijai pret audzēja šūnām. CTLA-4 blokāde var arī vājināt regulējošo T šūnu funkciju, pastiprinot imūnās sistēmas pretaudzēju atbildes reakciju. Ipilimumabs audzēja lokalizācijas vietā var selektīvi izraisīt regulējošo T šūnu deficītu, tā palielinot audzēja iekšējo T efektoršūnu un T regulatoršūnu skaita attiecību, kas veicina audzēja šūnu bojāeju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar melanomu, kuri lietoja ipilimumabu, indukcijas perioda laikā palielinājās vidējais absolūtais limfocītu skaits (ALS) perifērajās asinīs. 2. fāzes pētījumos šī palielināšanās bija atkarīga no devas. MDC010-20 (skatīt 5.1. apakšpunktu), lietojot ipilimumabu 3 mg/kg ar vai bez gp100, indukcijas perioda laikā palielinājās ALS, bet kontroles grupā pacientiem, kuri saņēma tikai pētāmo gp100 peptīda vakcīnu, netika novērotas būtiskas ALS izmaiņas. Melanomas pacientu perifērajās asinīs pēc terapijas ar ipilimumabu novēroja vidēju aktivēto HLA-DR+ CD4+ un CD8+ T šūnu vidējā procentuālā īpatsvara palielināšanos, kas atbilda zāļu darbības mehānismam. Pēc ipilimumaba terapijas novēroja arī vidēju centrālās atmiņas (CCR7+ CD45RA-) CD4+ un CD8+ T šūnu procentuālā īpatsvara pieaugumu un mazāku, bet būtisku, efektoru atmiņas (CCR7- CD45RA-) CD8+ T šūnu vidējā procentuālā īpatsvara palielināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Papildus informācijai par klīnisko efektivitāti un drošumu attiecībā uz nivolumaba devu rekomendāciju, kad to lieto monoterapijā pēc kombinācijas terapijas ar ipilimumabu, skatīt nivolumaba zāļu aprakstu.

Klīniskie pētījumi

Ipilimumaba panāktā kopējās dzīvildzes (OS – *overall survival*) uzlabošanās, lietojot ieteicamo devu 3 mg/kg, pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu tika pierādīta 3. fāzes pētījumā (MDX010-20). Pacienti ar acs melanomu, primāru CNS melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), B hepatītu un C hepatītu netika iekļauti MDX010-20 klīniskajā pētījumā. No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc >1 ECOG un gļotādas melanomu. Tika izslēgti arī pacienti bez aknu metastāzēm, kuru sākotnējais AsAT > 2,5 x ANR, pacienti ar aknu metastāzēm, kuru sākotnējais AsAT > 5 x ANR un pacienti, kuru sākotnējā kopējā bilirubīna koncentrācija \geq 3 x ANR.

Informāciju par pacientiem ar autoimūnu slimību anamnēzē skatīt arī 4.4. apakšpunktā.

MDX010-20

3. fāzes dubultaklā pētījumā tika iekļauti pacienti ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu, kuri iepriekš saņēmuši terapijas shēmas, kas ietvēra vienu vai vairākas no turpmāk minētajām zālēm: IL-2, dakarbazīnu, temozolomīdu, fitemustīnu vai karboplatīnu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:1:1, šādās grupās: ipilimumabs 3 mg/kg + pētāmā gp100 peptīda vakcīna (gp100), ipilimumabs 3 mg/kg monoterapija vai gp100 monoterapija. Visiem pacientiem bija HLA-A2*0201 tips; šis HLA tips atbalsta gp100 prezentāciju imūnajā sistēmā. Pacienti tika iesaistīti pētījumā neatkarīgi no BRAF mutācijas pētījuma sākumā. Pacienti saņēma ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, kopumā 4 devas atbilstoši panesībai (indukcijas terapija). Pacientiem, kuriem audzēja radītā slodze pirms indukcijas perioda beigām būtiski palielinājās, tika turpināta indukcijas terapija

atbilstoši panesībai, ja viņu veselības stāvoklis bija pietiekoši labs. Audzēja atbildes reakcija pēc ipilimumaba lietošanas tika novērtēta aptuveni 12. nedēļā, pēc indukcijas terapijas pabeigšanas. Papildu terapija ar ipilimumabu (atkārtota terapija) tika piedāvāta tiem pacientiem, kuriem slimība progresēja pēc sākotnējās klīniskās atbildes reakcijas (PR vai CR) vai pēc slimības stabilizēšanās (atbilstoši modificētajiem PVO kritērijiem) > 3 mēnešus pēc pirmās audzēja novērtēšanas. Primārais mērķa kritērijs bija OS ipilimumabs + gp100 grupā salīdzinājumā ar gp100 grupu. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija OS ipilimumabs + gp100 grupā salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapijas grupu un ipilimumaba monoterapijas grupā salīdzinājumā ar gp 100 grupu.

Kopumā tika randomizēti 676 pacienti: 137 – ipilimumaba monoterapijas grupā, 403 – ipilimumabs + gp100 grupā un 136 – gp 100 monoterapijas grupā. Vairums pacientu indukcijas perioda laikā saņēma visas 4 devas. Trīsdesmit divi pacienti saņēma atkārtotu terapiju: 8 – ipilimumaba monoterapijas grupā, 23 – ipilimumabs + gp100 grupā un 1 – gp100 grupā. Novērošanas periods ilga līdz 55 mēnešiem. Sākuma stāvokļa raksturojums visām grupām bija labi līdzsvarots. Pacientu vecuma mediāna bija 57 gadi. Vairumam pacientu (71–73%) slimība bija M1c stadijā un 37-40% pacientu sākuma stāvoklī bija paaugstināta laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija. Kopumā 77 pacientiem iepriekš bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs.

Izvērtējot OS, statistiski ticamu priekšrocību konstatēja shēmām, kurās bija iekļauts ipilimumabs, salīdzinājumā ar gp100 kontroles grupu. Riska attiecība (HR – *hazard ratio*), salīdzinot OS ipilimumaba monoterapijas un gp100 grupās, bija 0,66 (95% TI: 0,51; 0,87; p = 0,0026).

Apakšgrupu analīzē novērotais OS ieguvums vairumā pacientu apakšgrupu (pēc M [metastāžu] stadijas, iepriekš noteikta interleikīna-2 līmeņa, sākuma stāvokļa LDH līmeņa, vecuma, dzimuma, kā arī iepriekš saņemtās terapijas veida un skaita) ir līdzvērtīgs. Tomēr sievietēm, kuras vecākas par 50 gadiem, dati, kas apstiprina OS ieguvumu pēc ipilimumaba terapijas, ir ierobežoti. Tā kā apakšgrupu analīzē tika iekļauts tikai neliels skaits pacientu, pamatojoties uz šiem datiem, nevar izdarīt konkrētus secinājumus.

7. tabulā attēloti OS mediānas un aprēķinātie rādītāji pēc 1 gada un 2 gadiem.

7. tabula.		Kopējā dzīvildze MDX010–20	
		Ipilimumabs 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Mediāna, mēneši (95% TI)		10 mēneši (8,0; 13,8)	6 mēneši (5,5; 8,7)
OS pēc 1 gada (TI)	% (95% TI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS pēc 2 gadiem (TI)	% (95% TI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a gp100 peptīda vakcīna ir eksperimentāla kontrole.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā OS mediāna bija 22 mēneši un 8 mēneši pacientiem attiecīgi ar slimības stabilizēšanos un slimības progresēšanu. Šīs analīzes laikā mediāna netika sasniegta pacientiem ar CR vai PR.

Pacientiem, kuriem bija nepieciešama atkārtota terapija, BORR bija 38% (3/8 pacientiem) ipilimumaba monoterapijas grupā un 0% gp100 grupā. Slimības kontroles rādītājs (DCR – *disease control rate*, kas definēts kā CR+PR+SD) bija attiecīgi 75% (6/8 pacientiem) un 0%. Tā kā šajās analīzēs tika iekļauts ierobežots skaits pacientu, nevar izdarīt konkrētus secinājumus par ipilimumaba atkārtotas terapijas efektivitāti.

Klīniskās aktivitātes rašanās vai uzturēšana pēc ipilimumaba terapijas bija līdzīga neatkarīgi no sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas.

CA184-169

3. fāzes dubultaklā pētījumā tika iekļauti pacienti ar iepriekš ārstētu vai neārstētu nerezecējamu III vai IV stadijas melanomu. Kopā tika randomizēti 727 pacienti: 362, lai saņemtu ipilimumabu 3 mg/kg un 365, lai saņemtu ipilimumabu 10 mg/kg ik pēc 3 nedēļām, kopā 4 devas. Ipilimumaba 10 mg/kg grupā OS mediāna (95% TI) bija 16 mēneši (11,63, 17,84), bet ipilimumaba 3 mg/kg grupā OS mediāna (95% TI) bija 12 mēneši (9,86, 13,27). Salīdzinot kopējo dzīvildzi ipilimumaba 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās, konstatēja, ka RA = 0,84 (95% TI: 0,70, 0,99; p vērtība = 0,04). Statiski nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (progression free survival - PFS) atšķirības starp 10 mg/kg un 3 mg/kg grupām netika novērotas. (RA 0,89 ar 95% TI no 0,76, 1,04 un *log-rank* testa p vērtība = 0,1548). BORR bija līdzīgs 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās. BORR 10 mg/kg grupā bija 15,3% (95% TI: 11,8, 19,5), bet 3 mg/kg grupā tas bija 12,2% (95% TI: 9,0, 16,0). Ipilimumaba deva 10 mg/kg bija saistīta ar lielāku nevēlamu blakusparādību biežumu, salīdzinot ar 3 mg/kg devu. Nopietnu nevēlamu blakusparādību biežums 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās bija 37% un 18%, un 3 visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības bija caureja (10,7%, salīdzinot ar 5,5%), kolīts (8,0%, salīdzinot ar 3,0%) un hipofizīts (4,4%, salīdzinot ar 1,9%). Nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās radās attiecīgi 31% un 19% pacientu, bet nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu bija attiecīgi 4 un 2 pacientiem.

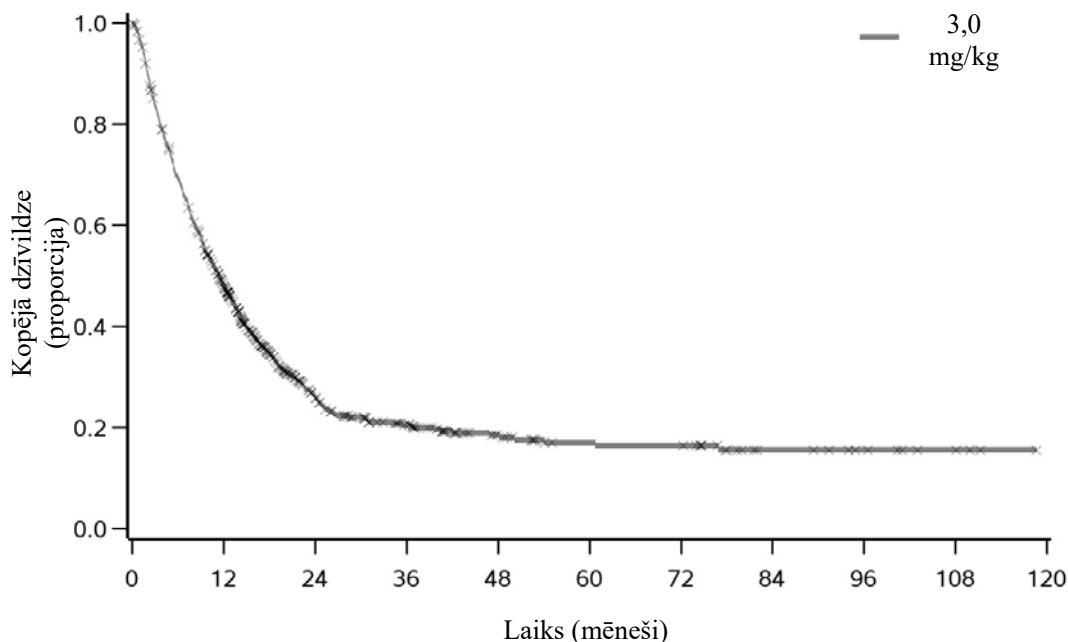
Lietojot ieteikto devu, 3 mg/kg, OS mediāna ≥ 50 gadus vecu sieviešu apakšgrupā atbilda kopējā populācijā novērotajai: (11,40, salīdzinot ar 11,53 mēnešiem). OS mediāna apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar smadzeņu metastāzēm pētījuma sākumā, bija 5,67 mēneši, lietojot ieteikto devu - 3 mg/kg.

Citi pētījumi

OS ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas gadījumā ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem, apvienojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus (N = 78, randomizēti), kā arī terapiju iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem divos retrospektīvos novērojuma pētījumos (N = 273 un N = 157), bija līdzīga. Divos novērojuma pētījumos 12,1% un 33,1% pacientu progresējošas melanomas diagnozes noteikšanas laikā bija metastāzes galvas smadzenēs. Šajos pētījumos aprēķinātā 1 gada dzīvildze bija 59,2% (95% TI: 53,0 - 64,8) un 46,7% (95% TI: [38,1 - 54,9]). Aprēķināta 1 gada, 2 gadu un 3 gadu dzīvildze ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem (N= 78), apkopojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus, bija attiecīgi 54,1% (95% TI: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% TI: 20,7 - 42,9) un 23,7% (95% TI: 14,3 - 34,4).

Ipilimumaba terapijas (lietojot devu 3mg/kg) ilgtermiņa dzīvildzes ieguvumu pierādīja, apvienojot OS datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar iepriekš ārstētu un iepriekš neārstētu progresējošu melanomu (N = 965). OS Kaplāna-Meijera līkne atklāja stabilizācijas sākumu aptuveni pēc 3 gadiem (OS rādītājs = 21% [95% TI: 17-24]), kas dažiem pacientiem turpinājās līdz 10 gadiem (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Kopējā dzīvildze, lietojot ipilimumabu 3 mg/kg, apvienoto datu analīze



Riskam pakļauto skaits											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu vai nivolumaba monoterapiju salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapiju (CA209067)

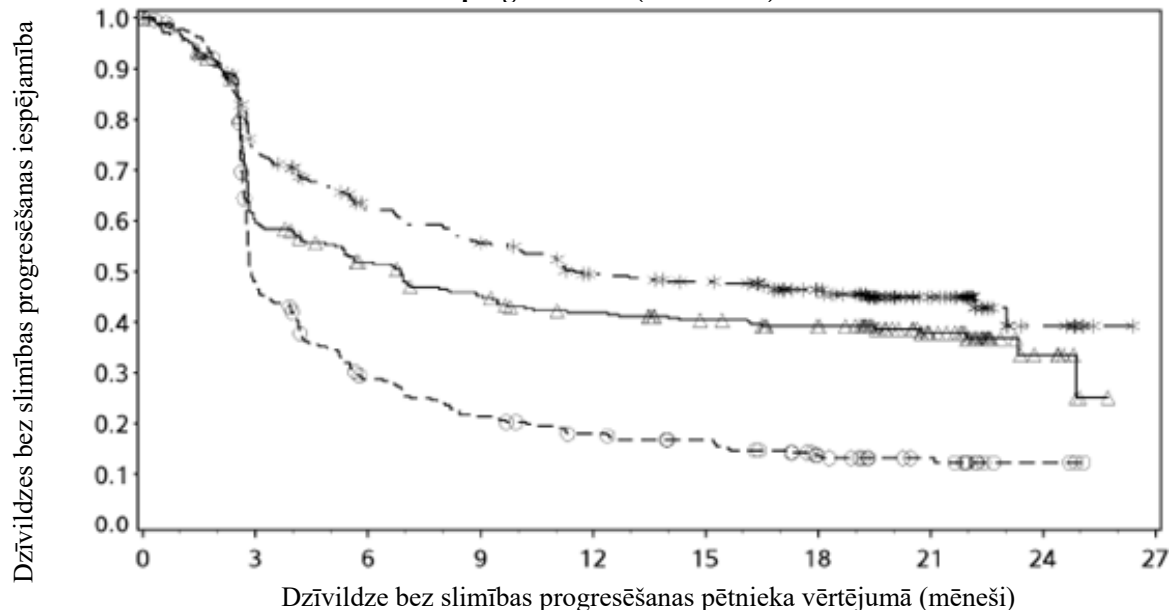
Ipilimumaba 3 mg/kg un nivolumaba 1 mg/kg kombinētās terapijas vai nivolumaba 3 mg/kg drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar ipilimumaba 3 mg/kg monoterapiju progresējušas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā (CA209067). Divu nivolumaba lietotāju grupu atšķirības tika vērtētas aprakstoši. Šajā pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti ar apstiprinātu neoperējamu melanomu III vai IV stadijā. Pacientu veiktspējas novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas bija jābūt "0" vai "1". Pētījumā iesaistīja pacientus, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju neoperējamas vai metastātiskas melanomas ārstēšanai. Bija atļauta iepriekšēja adjuvanta vai neoadjuvanta terapija, ja tā bija pabeigta vismaz 6 nedēļas pirms randomizācijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu vai to apvalku asinsvadu melanoma vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm.

Kopumā tika randomizēti 945 pacienti, lai saņemtu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (n = 314), nivolumaba monoterapiju (n = 316) vai ipilimumaba monoterapiju (n = 315). Kombinētās terapijas grupas pacienti saņēma nivolumabu devā 1 mg/kg 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā un ipilimumabu devā 3 mg/kg 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas; pēc tam pacienti saņēma monoterapiju ar nivolumabu devā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Nivolumaba monoterapijas grupas pacienti saņēma nivolumabu devā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Salīdzinājuma zāļu grupas pacienti saņēma ipilimumabu devā 3 mg/kg un nivolumabam līdzīgu placebo intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas; pēc tam pacienti saņēma placebo ik pēc 2 nedēļām. Randomizācija bija stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas ($\geq 5\%$ un $< 5\%$ ekspresija audzēja šūnu membrānā), BRAF statusa un M stadijas saskaņā ar Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) stadiju sistēmu. Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr vien bija vērojams klīniskais ieguvums, vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēju novērtēja 12 nedēļas pēc randomizācijas un tad ik pēc 6 nedēļām pirmā gada laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Līdzvērtīgie primārie vērtējamie kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS. Vērtēja arī ORR un atbildes reakcijas ilgumu.

Sākotnējie raksturlielumi visās trijās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 18 līdz 90 gadu), 65% pacientu bija vīrieši, un 97% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Funkcionālo spēju novērtējums pēc ECOG bija "0" (73%) vai "1" (27%). Lielākajai daļai pacientu (93%) slimība pēc AJCC sistēmas bija IV stadijā; 58% pacientu, iesaistoties pētījumā, slimība bija M1c stadijā. Divdesmit divi procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši adjuvantu terapiju. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu bija melanoma ar BRAF mutāciju; 26,5% pacientu PD-L1 ekspresija audzēja šūnu membrānā bija $\geq 5\%$. Četriem procentiem pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, un 36% pacientu sākotnējais LDH līmenis laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, bija augstāks par ANR. Starp pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu PD-L1 ekspresiju audzējā pacientu sadalījums visās trijās ārstēšanas grupās bija līdzīgs. PD-L1 ekspresiju audzēja noteica, izmantojot testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

PFS raksturojošie rezultāti (ar minimālo novērošanas ilgumu 18 mēneši) ir parādīti 2. attēlā (visa randomizēto pacientu populācija), 3. attēlā (nogriežņi pie 5% audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa) un 4. attēlā (nogriežņi pie 1% audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa).

2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas (CA209067)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumabs	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumabs	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

---*--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 161/314), mediāna un 95% TI: 11,50 (8,90; 22,18).

PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem un 95% TI: 49% (44, 55)

—△— Nivolumabs (notikumi: 183/316), mediāna un 95% TI: 6,87 (4,34; 9,46)..

PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem un 95% TI: 42% (36, 47)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 245/315), mediāna un 95% TI: 2,89 (2,79; 3,42).

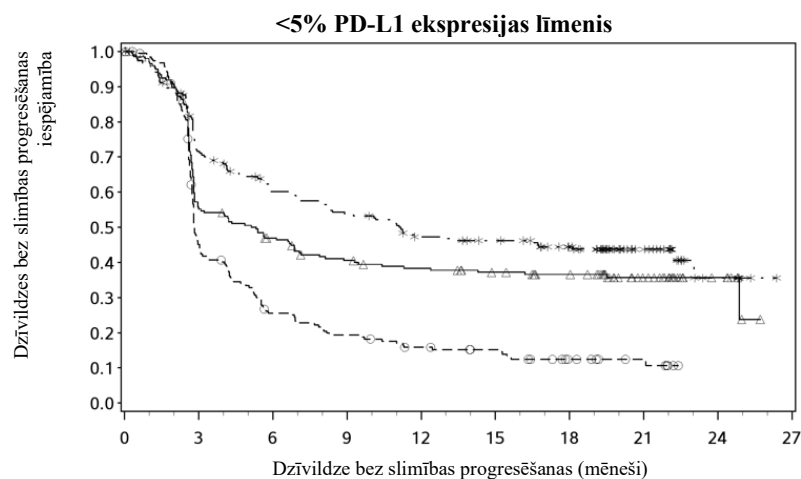
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem un 95% TI: 18% (14, 23)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu (primārā analīze) - RA (99,5% TI): 0,42 (0,32, 0,56); p vērtība: < 0,0001

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu (primārā analīze) - RA (99,5% TI): 0,55 (0,42, 0,73); p vērtība: < 0,0001

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu (aprakstošā analīze) - RA (95% TI): 0,76 (0,62, 0,95)

3. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas atkarībā no PD-L1 ekspresijas līmeņa: 5% nogriežņi (CA209067)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Nivolumabs

208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumabs

202	82	45	34	26	22	12	7	0	0
-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

---*--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 111/210), mediāna un 95% TI: 11,10 (7,98, 22,18)

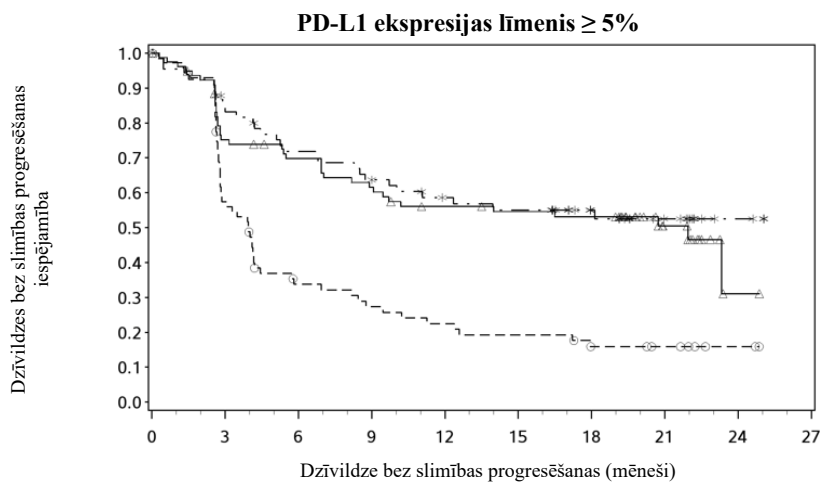
—△— Nivolumabs (notikumi: 125/208), mediāna un 95% TI: 5,32 (2,83, 7,06)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 159/202), mediāna un 95% TI: 2,83 (2,76, 3,09)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,42 (0,33, 0,54)

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,57 (0,45, 0,72)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu - riska attiecība: 0,74 (0,58, 0,96)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + Ipilimumabs

68 53 44 39 33 31 22 13 3 0

Nivolumabs

80 57 51 45 39 37 36 16 1 0

Ipilimumabs

75 40 21 17 14 12 8 6 2 0

---*---

Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 29/68), mediāna un 95% TI: NA (9,72, NA)

—Δ—

Nivolumabs (notikumi: 38/80), mediāna un 95% TI: 21,95 (8,90, NA)

---○---

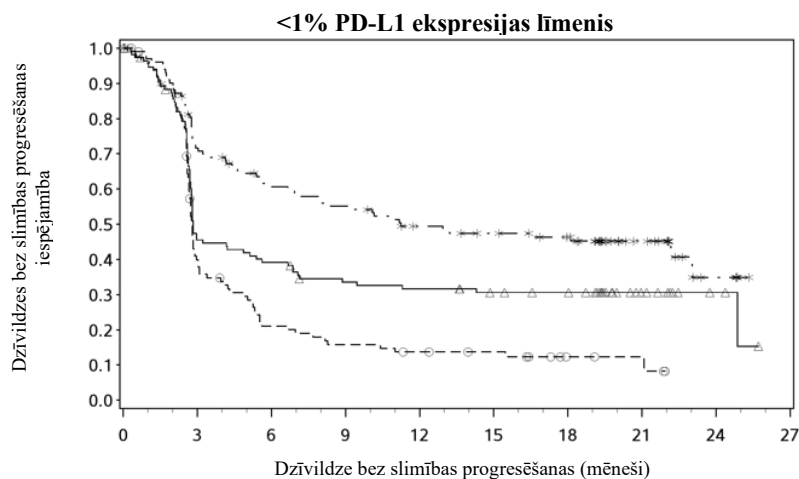
Ipilimumabs (notikumi: 57/75), mediāna un 95% TI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,35 (0,22, 0,55)

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,41 (0,27, 0,62)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu - riska attiecība: 0,87 (0,54, 1,41)

4. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas atkarībā no PD-L1 ekspresijas līmeņa: 1% nogriežņi (CA209067)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + Ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---*--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 63/123), mediāna un 95% TI: 11,24 (6,93, 23,03)

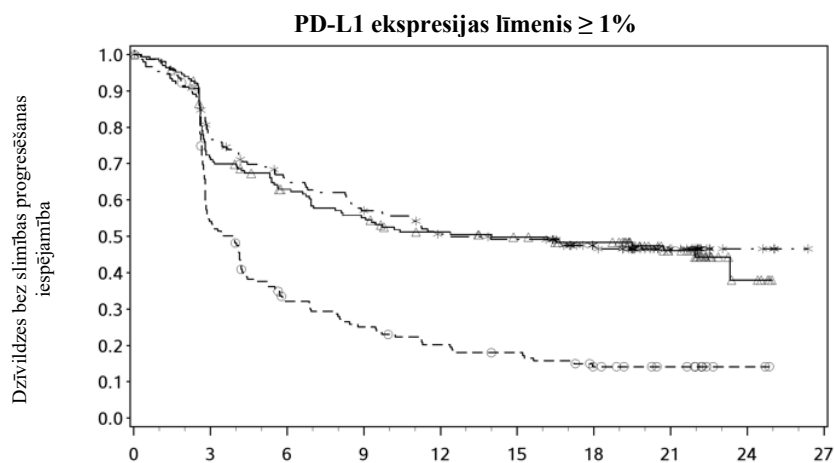
—△— Nivolumabs (notikumi: 77/117), mediāna un 95% TI: 2,83 (2,76, 5,13)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 87/113), mediāna un 95% TI: 2,79 (2,66, 2,96)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,39 (0,28, 0,54)

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,65 (0,48, 0,88)

Nivolumabs + ipilimumabs pret nivolumabu - riska attiecība: 0,60 (0,43, 0,84)



Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)

Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

---*--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 77/155), mediāna un 95% TI: 12,35 (8,74, NA)

—△— Nivolumabs (notikumi: 86/171), mediāna un 95% TI: 14,00 (7,03, NA)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 129/164), mediāna un 95% TI: 3,91 (2,83, 4,17)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,42 (0,31, 0,55)

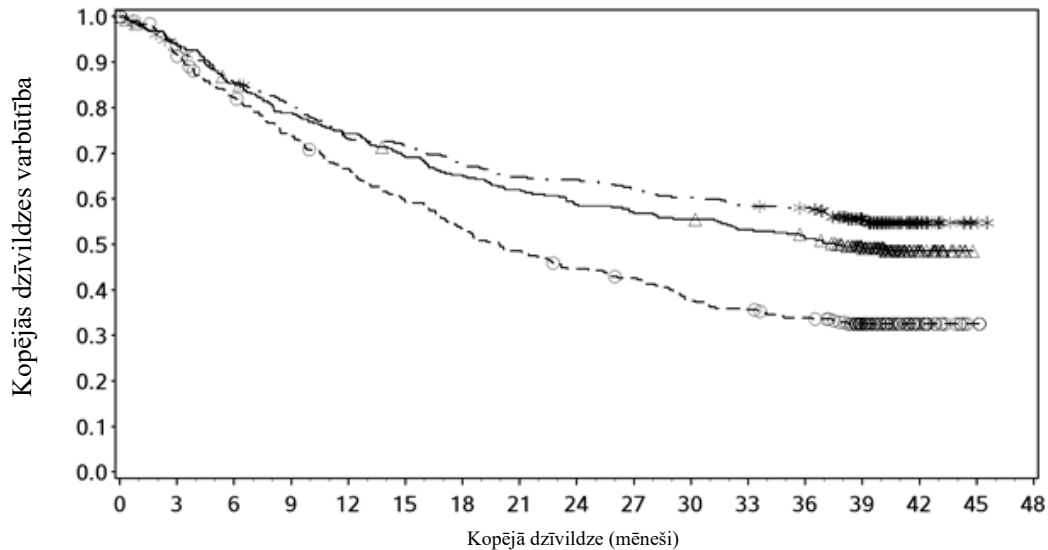
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,44 (0,34, 0,58)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu - riska attiecība: 0,94 (0,69, 1,28)

Pēdējā OS analīze tika veikta, kad novērošanas ilgums visiem pacientiem bija vismaz 28 mēneši. OS papildu analīzes, ko veica pēc vismaz 36 mēnešus ilgas novērošanas, rezultāti ir atbilstoši sākotnējās analīzes rezultātiem. OS raksturojošie rezultāti, kas iegūti analīzē ar minēto apsekošanas ilgumu, ir parādīti 5. attēlā (visi randomizētie pacienti), 6. attēlā (nogriežņi pie 1% audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa) un 8. tabulā (nogriežņi pie 5% audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa).

Šī OS analīze nebija korigēta atbilstoši turpmāk veiktajai ārstēšanai. Turpmāk sistēmisku terapiju saņēma 31,8%, 44,3% un 62,2% pacientu attiecīgi kombinētas terapijas, nivolumaba monoterapijas un ipilimumaba grupās. Turpmāk imūnterapiju (tai skaitā pret PD1 vēršus līdzekļus, anti-CTLA-4 antivielas vai citu imūnterapiju) saņēma 14,6%, 29,1%, un 44,1% pacientu attiecīgi kombinētas, nivolumaba monoterapijas un ipilimumaba grupās.

5. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209067) - vismaz 36 mēnešu novērošanas periods



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

- *--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 139/314), mediāna un 95% TI: NA (38,18, NA)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 73% (68, 78), 24 mēneši: 64% (59, 69), un 36 mēneši: 58% (52, 63)
- Δ— Nivolumabs (notikumi: 158/316), mediāna un 95% TI: 37,59 mēneši (29,08, NA)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 74% (69, 79), 24 mēneši: 59% (53, 64), un 36 mēneši: 52% (46, 57)
- Ipilimumabs (notikumi: 206/315), mediāna un 95% TI: 19,94 mēneši (16,85; 24,61)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 67% (61, 72), 24 mēneši: 45% (39, 50), un 36 mēneši: 34% (29, 39)

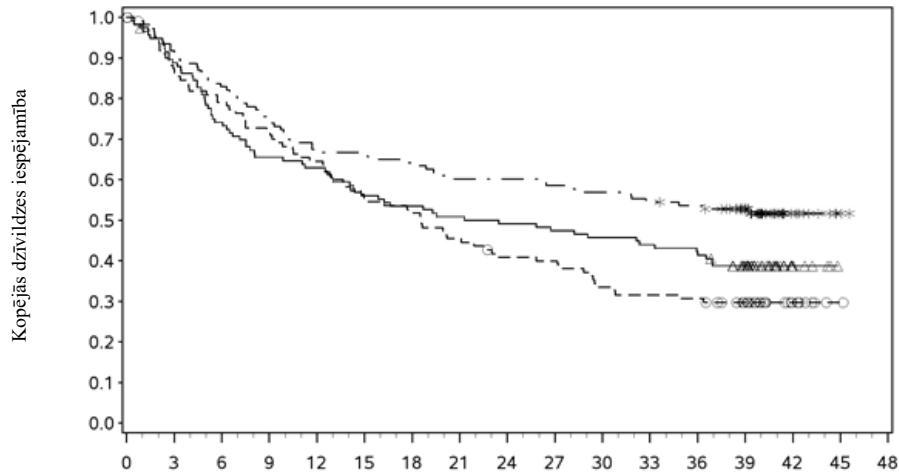
Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu (primārā analīze) - RA (95% TI): 0,55 (0,45, 0,69); p vērtība: <0,0001

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu (primārā analīze) - RA (95% TI): 0,65 (0,53, 0,80); p vērtība: <0,0001

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu (aprakstošā analīze) - RA (95% TI): 0,85 (0,68, 1,07)

6. attēls. Kopējā dzīvildze atkarībā no PD-L1 ekspresijas: 1% nogriežņa vērtība (CA209067) - vismaz 36 mēnešu novērošanas periods

PD-L1 ekspresijas līmenis < 1%

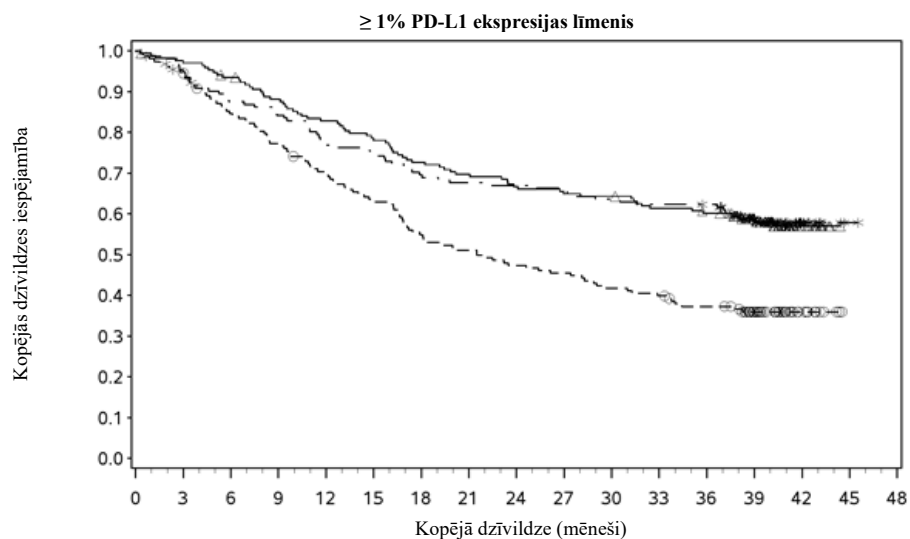


Kopējā dzīvildze (mēneši)

Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

- *--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 59/123), mediāna un 95% TI: NA (26,45, NA)
- Δ— Nivolumabs (notikumi: 71/117), mediāna un 95% TI: 23,46 mēneši (13,01; 36,53)
- Ipilimumabs (events: 77/113), median and 95% CI: 18.56 months (13.67, 23.20)
- Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,59 (0,42, 0,82)
- Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,84 (0,61, 1,16)
- Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu - riska attiecība: 0,70 (0,49, 0,99)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

- *--- Nivolumabs + ipilimumabs (notikumi: 63/155), mediāna un 95% TI: NA (39,06, NA)
- Δ— Nivolumabs (notikumi: 71/171), mediāna un 95% TI: NA (40,21, NA)
- Ipilimumabs (notikumi: 103/164), mediāna un 95% TI: 21,49 mēneši (16,85; 29,08)
- Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,55 (0,40, 0,75)
- Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība: 0,54 (0,40, 0,73)
- Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar nivolumabu - riska attiecība: 1,02 (0,73, 1,43)

8. tabula. Kopsavilkums par dzīvildi atkarībā no PD-L1 ekspresijas: 5% nogriežņa vērtība (CA209067) - vismaz 36 mēnešu novērošanas periods

Audzējs PD-L1 ekspresija	n	nivolumabs + ipilimumabs OS mediāna (95% TI)	n	ipilimumabs OS mediāna (95% TI)	Riska attiecība (95% TI)
<5%	210	NR (32,72, NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06, NR)	75	28,88 (18,10, NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumabs OS mediāna (95% TI)		ipilimumabs OS mediāna (95% TI)	Riska attiecība (95% TI)
<5%	208	35,94 (23,06, NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75, NR)	75	28,88 (18,10, NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumabs + ipilimumabs OS mediāna (95% TI)		nivolumabs OS mediāna (95% TI)	Riska attiecība (95% TI)
<5%	210	NR (32,72, NR)	208	35,94 (23,06, NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06, NR)	80	NR (35,75, NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = nav sasniegts

Minimālais novērošanas ilgums ORR analīzei bija 28 mēneši. Dati par atbildes reakciju ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. **Objektīva atbildes reakcija (CA209067)**

	nivolumabs + ipilimumabs (n=314)	nivolumabs (n=316)	ipilimumabs (n=315)
Objektīva atbildes reakcija	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% TI)	(53,3, 64,4)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Izredžu attiecība (salīdzinājumā ar ipilimumabu)	6,50	3,54	
(99,5% TI)	(3,81, 11,08.)	(2,10, 5,95)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Stabila slimība (SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna (diapazons), mēneši	Nav sasniegts (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporcija, ja ilgums ir ≥12 mēneši	64%	70%	53%
Proporcija, ja ilgums ir ≥24 mēneši	50%	49%	32%
ORR (95% TI) atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai			
<5%	56% (49,2, 63,0) n=210	42% (35,5, 49,3) n=208	18% (12,8, 23,8) n=202
≥5%	74% (61,4, 83,5) n=68	59% (47,2, 69,6) n=80	21% (12,7, 32,3) n=75
<1%	55% (45,2, 63,5) n=123	35% (26,5, 44,4) n=117	19% (11,9, 27,0) n=113
≥1%	65% (57,1, 72,6) n=155	55% (47,2, 62,6) n=171	19% (13,2, 25,7) n=164

“+” apzīmē cenzētu novērojumu.

Salīdzinot ar ipilimumaba monoterapijas grupu, abās nivolumaba grupās tika novērots būtisks PFS un OS rādītāju uzlabojums un labāki ORR rādītāji. Novērotie PFS rezultāti pēc 18 mēnešus ilga novērošanas perioda un ORR un OS rezultāti pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda bija atbilstoši dažādās pacientu apakšgrupās, tai skaitā dalot pēc funkcionālo spēju statusa saskaņā ar ECOG klasifikāciju, BRAF statusa, M stadijas, vecuma, metastāzēm galvas smadzenēs anamnēzē un sākotnējā LDH līmeņa. Attiecībā uz OS rezultātiem tas bija vērojams arī pēc vismaz 36 mēnešus ilga novērošanas perioda.

Tiem 128 pacientiem, kuriem ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu tika pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ pēc 18 mēnešus ilga novērošanas perioda, PFS mediāna bija 16,7 mēneši (95% TI:10,2, NA). Tam 131 pacientam, kuram šī kombinētā terapija tika pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda, ORR bija 71% (93/131), turklāt 20% pacientu (26/131) tika panākta pilnīga atbildes reakcija, bet OS mediāna netika sasniegta.

Salīdzinot ar ipilimumabu, abās nivolumaba grupās neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa tika pierādīti labāki objektīvas atbildes reakcijas rādītāji. Salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas grupā novēroja labākus ORR rādītājus neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa (8. tabula) pēc 28 mēnešus ilga apsekošanas perioda, un labākie kopējie pilnīgas atbildes reakcijas rādītāji korelēja ar labākiem dzīvildzes rādītājiem.

Pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda atbildes reakcijas ilguma mediāna pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresijas līmeni $\geq 5\%$ nebija sasniegta (diapazons: 0+-31,6+) kombinētās terapijas grupā, nebija sasniegta (diapazons: 2,8+-30,6+) nivolumaba monoterapijas grupā un nebija sasniegta (diapazons: 1,4-30,6+) ipilimumaba grupā. Pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresijas līmeni $< 5\%$ atbildes reakcijas ilguma mediāna nebija sasniegta (diapazons: 0⁺-33,3⁺) kombinētās terapijas grupā, nebija sasniegta (diapazons: 0+-32,3+) nivolumaba monoterapijas grupā un bija 18, 2 mēneši (diapazons: 0,0+-31,5+) ipilimumaba monoterapijas grupā.

Apsverot piemērojamos audzēja atbildes reakcijas un PFS un OS vērtēšanas kritērijus, nav iespējams skaidri noteikt viennozīmīgas PD-L1 ekspresijas robežvērtības. Pētnieciskās analīzēs ar vairākiem mainīgajiem iegūtie rezultāti liecina, ka dzīvildzi var ietekmēt pacienta un audzēja īpašības (funkcionālo spēju statuss pēc ECOG sistēmas, M stadija, sākotnējais LDH līmenis, BRAF mutāciju statuss, PD-L1 statuss un dzimums).

Efektivitāte atkarībā no BRAF statusa: Pēc 18 mēnešus ilga apsekošanas perioda PFS mediāna ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā randomizētajiem pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un pacientiem ar savvaļas tipa BRAF bija attiecīgi 15,5 mēneši (95% TI: 8,0, NA) un 11,3 mēneši (95% TI: 8,3, 22,2), turpretī nivolumaba monoterapijas grupā PFS bija attiecīgi 5,6 mēneši (95% TI: 2,8, 9,3) un 7,1 mēnesis (95% TI: 4,9, 14,3). Pēc 28 mēnešus ilga apsekošanas perioda ORR rādītāji ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā randomizētajiem pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un pacientiem ar savvaļas tipa BRAF bija attiecīgi 67,6% (95% TI: 57,7, 76,6; n = 102) un 54,7% (95% TI: 47,8, 61,5; n = 212), turpretī nivolumaba monoterapijas grupā ORR bija attiecīgi 36,7% (95% TI: 27,2, 47,1; n = 98) un 48,2% (95% TI: 41,4, 55,0; n = 218). OS mediāna pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda nebija sasniegta nevienā no nivolumaba grupām neatkarīgi no BRAF statusa. OS RA ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju bija 0,71 (95% TI: 0,45, 1,13) pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un 0,97 (95% TI: 0,74, 1,28) pacientiem ar savvaļas tipa BRAF.

Randomizēts 2. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ipilimumabu (CA209069)

Pētījums CA209069 bija randomizēts, dubultmaskēts 2. fāzes pētījums, kurā nivolumaba un ipilimumaba kombinēto terapiju salīdzināja ar ipilimumaba monoterapiju 142 pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu; iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā pētījumā CA209067, un primārajā analīzē tika iekļauti dati par melanomas pacientiem ar savvaļas tipa BRAF (77% pacientu). ORR pētnieka vērtējumā bija 61% (95% TI: 48,9, 72,4) kombinētās terapijas grupā (n = 72) un 11% (95% TI: 3,0, 25,4) ipilimumaba grupā (n = 37). Prognozējamie 2 un 3 gadu OS rādītāji bija attiecīgi 68% (95% TI: 56, 78) un 61% (95% TI: 49, 71) kombinētās terapijas grupā (n = 73) un 53% (95% TI: 36, 68) un 44% (95% TI: 28, 60) ipilimumaba grupā (n = 37).

Pediatriskā populācija

Pētījums CA184070 bija daudzcentru, 1. fāzes, atklāts, ipilimumaba devas palielināšanas pētījums pediatriskiem pacientiem no 1 līdz 21 gada vecumam, kuriem bija izmērāmi/izvērtējami, neārstējami, atkārtoti vai rezistenti norobežoti ļaundabīgie audzēji, kuri nepakļaujas ārstēšanai ar standarta terapiju. Pētījumā tika iekļauti 13 pacienti līdz 12 gadu vecumam un 20 pacienti pēc 12 gadu vecuma. 4 ipilimumaba devas ievadīja ik pēc 3 nedēļām un tad turpināja ik pēc 12 nedēļām, ja nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti (DIT) un slimības progresiju. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija drošums un farmakokinētika (FK). No 12 gadu veciem un vecākiem pacientiem ar progresējošu melanomu trīs pacienti saņēma 5 mg/kg ipilimumaba un divi pacienti saņēma 10 mg/kg ipilimumaba. Slimības stabilizācija tika sasniegta diviem pacientiem ar ipilimumaba devu 5 mg/kg, vienam no kuriem tās ilgums bija > 22 mēnešiem.

Pētījums CA184178 bija nerandomizēts, daudzcentru, atklāts, 2. fāzes pētījums pusaudžu vecuma pacientiem no 12 līdz < 18 gadu vecumam ar iepriekš ārstētu vai neārstētu, neoperējamu ļaundabīgu melanomu III vai IV stadijā. 4 devas ipilimumaba nozīmēja ik pēc 3 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 1 gada dzīvildzes rādītājs. Sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju - vispārējās atbildes reakcijas (VAR), slimības stabilizācijas (SS), slimības kontroles rādītāju (SKR) un dzīvildzes bez slimības progresēšanas (DzBSP), pamatā bija PVO kritēriji un tos noteica pētnieka vērtējums.

Tika izvērtēta arī kopējā dzīvildze (OS). Audzēja vērtējums tika veikts 12. nedēļā. Visi pacienti tika novēroti vismaz 1 gadu. Četri pacienti saņēma 3 mg/kg ipilimumaba un astoņi pacienti saņēma 10 mg/kg ipilimumaba. Vairums pacientu bija vīrieši (58%) un baltie (92%). Pacientu vecuma mediāna bija 15 gadi. Slimības stabilizācija 260 dienas tika sasniegta vienam pacientam, kurš saņēma 3 mg/kg, un aptuveni 14 mēnešus vienam pacientam, kurš saņēma 10 mg/kg. Diviem pacientiem, kuri saņēma 10 mg/kg ipilimumaba, novēroja daļēju atbildes reakciju, vienam no kuriem tās ilgums bija vairāk kā 1 gads. Papildus efektivitātes rezultāti ir sniegti 10. tabulā.

10. tabula. Efektivitātes rezultāti CA184178		
	Ipilimumabs 3 mg/kg N= 4	Ipilimumabs 10 mg/kg N= 8
1-gada OS (%) (95% TI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
VAR (%) (95% TI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SS (n/N) ^a	1/4	1/8
SKR (%) (95% TI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediāna DzBSP (mēneši) (95% TI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7,NI ^a)
Mediāna OS (mēneši) (95% TI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nav sasniegts (5,2; NS)

^a NI= nav izvērtējams

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ipilimumaba farmakokinētika tika pētīta 785 pacientiem ar progresējošu melanomu, kuri saņēma indukcijas terapijas devas diapazonā no 0,3 līdz 10 mg/kg, ievadot ik pēc 3 nedēļām, kopumā 4 devas. Tika konstatēts, ka pētītajā devu diapazonā ipilimumaba C_{max} , C_{min} un AUC ir proporcionāli devai. Pēc atkārtotas ipilimumaba ievadīšanas ik pēc 3 nedēļām tika konstatēts, ka klīrenss nav atkarīgs no laika, un tika novērota minimāla sistēmiskā uzkrāšanās, ko apliecināja uzkrāšanās indeksa palielināšanās par 1,5 reizēm vai mazāk. Ipilimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta pēc trešās devas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika iegūti šādi ipilimumaba vidējie rādītāji (variācijas koeficients procentos): terminālais eliminācijas pusperiods 15,4 dienas (34,4%); sistēmiskais klīrenss 16,8 ml/h (38,1%) un izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī 7,47 l (10,1%). Ipilimumaba vidējā C_{min} (variācijas koeficients procentos) līdzsvara stāvoklī, lietojot 3 mg/kg indukcijas shēmu, bija 19,4 µg/ml (74,6%).

Ipilimumaba klīrenss palielinājās, palielinoties ķermeņa masai un paaugstinoties LDH koncentrācijai sākuma stāvoklī; tomēr, ievadot devu, kas aprēķināta mg/kg, nav nepieciešama devas pielāgošana paaugstinātas LDH koncentrācijas vai paaugstinātas ķermeņa masas gadījumā. Klīrensu neietekmēja vecums (diapazons – 23 –88 gadi), dzimums, vienlaicīga budezonīda vai dakarbazīna lietošana, vispārīgais veselības stāvoklis, HLA–A2*0201 stāvoklis, viegli aknu darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi, imūngenitāte un iepriekšēja pretaudzēju terapija. Rases ietekme netika izvērtēta, jo nebija pietiekamu datu par citas rases, izņemot baltās rases, etniskajām grupām. Kontrolēti pētījumi, lai izvērtētu ipilimumaba farmakokinētiku pediatrikajā populācijā vai pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi 497 pacientiem ar progresējošu melanomu, OS nav atkarīga no iepriekš lietotās sistēmiskās pretaudzēju terapijas un palielinās, paaugstinoties ipilimumaba C_{min} koncentrācijai plazmā.

Yervoy kombinācijā ar nivolumabu: ipilimumabu devā 3 mg/kg lietojot kombinācijā ar nivolumabu devā 1 mg/kg, nivolumabs neietekmēja ipilimumaba CL.

Lietojot kombinēto terapiju, nebija vērojama antivielu pret ipilimumabu ietekme uz ipilimumaba CL

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku melanomu, liecina, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi pirms terapijas neietekmē ipilimumaba klīrensu. Klīniskie un farmakokinētiskie dati par smagiem nieru darbības traucējumiem pirms terapijas ir ierobežoti; iespējamo nepieciešamību pielāgot devu nevar noteikt.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku melanomu, liecina, ka viegli aknu darbības traucējumi pirms terapijas neietekmē ipilimumaba klīrensu. Klīniskie un farmakokinētiskie dati par vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirms terapijas ir ierobežoti; iespējamo nepieciešamību pielāgot devu nevar noteikt. Klīniskajos pētījumos nebija pacientu, kuriem pirms terapijas būtu smagi aknu darbības traucējumi.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, izmantojot apkopotus datus par 565 pacientiem no četriem 2. fāzes pētījumiem pieaugušajiem (N=521) un diviem pediatrikajiem pētījumiem (N=44), ipilimumaba klīrenss palielinājās, palielinoties sākotnējai ķermeņa masai. Vecums (2-87 gadi) klīniski nozīmīgi neietekmēja ipilimumaba klīrensu. Aprēķinātais ģeometriskais vidējais klīrenss (CL) ir 8,72 mL/h pusaudžu vecuma pacientiem no ≥ 12 līdz < 18 gadiem. Iedarbība pusaudžiem ir salīdzināma ar pieaugušajiem novēroto, lietojot tādu pašu devu mg/kg. Pamatojoties uz simulāciju pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem, salīdzināma iedarbība pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem panākta pie rekomendētās devas 3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Intravenozu atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar pērtiķiem kopumā novēroja labu ipilimumaba panesamību. Retos gadījumos novēroja ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības (~3%), un tās ietvēra kolītu (kas bija vienīgais letālais gadījums), dermatītu un ar infūziju saistītu reakciju (iespējams, pārāk lielā infūzijas ātruma izraisītas akūtas citokīnu atbrīvošanās dēļ). Vienā pētījumā novēroja vairogdziedzera un sēklinieku masas samazināšanos bez pavadošas histopatoloģiskās atradnes; šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Ipilimumaba ietekme uz prenatālo un pēcdzemdību attīstību pētīja makakiem. Grūsnas mātītes saņēma ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām laikā no organoģenēzes sākuma pirmajā trimestrī līdz dzemdībām, lai panāktu iedarbības līmeni (AUC), kas ir līdzīgs pakāpei, kāda saistīta ar ipilimumaba klīnisko devu 3 mg/kg, vai to pārsniedz. Pirmajos divos grūsnības trimestros netika atklāta ar zālēm saistīta nevēlama ietekme uz reprodukciju. Sākot no trešā trimestra, abās ipilimumaba grupās novēroja lielāku aborta, nedzīvi dzimušu mazuļu, priekšlaicīgu dzemdību (ar atbilstoši mazāku dzimšanas masu) sastopamību un mazuļu mirstību, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem; šīs atrades bija atkarīgas no devas. Bez tam diviem mazuļiem, kas *in utero* bija pakļauti ipilimumaba ietekmei, atklāja ārējas vai viscerālas uroģenitālās sistēmas attīstības patoloģijas. Vienam sievišķa dzimuma mazulim bija vienpusēja kreisās nieres un urīnvada aģenēze, bet vienam vīrišķa dzimuma mazulim bija urīnizvadkanāls bez atveres un ar to saistīta urīnceļu obstrukcija, kā arī sēklinieku maisiņa zemādas tūska. Šo anomāliju saistība ar terapiju nav skaidra.

Pētījumi, lai izvērtētu ipilimumaba iespējamo mutagenitāti un kancerogenitāti, nav veikti. Fertilitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tris hidrohlorīds (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propāndiolhidrohlorīds)

Nātrija hlorīds
Mannīts (E421)
Pentetīnskābe (dietilēntriāminpentaetiķskābe)
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Sālsskābe (pH korekcijai).
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc atvēršanas:

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas nekavējoties jāievada infūzijas veidā vai jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā. Neatšķaidīts vai atšķaidīts koncentrāts (diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml) ķīmisko un fizikālo lietošanas stabilitāti saglabā 24 stundas, uzglabājot to 25°C temperatūrā vai 2°C līdz 8°C temperatūrā. Ja infūzijas šķīdums (neatšķaidīts vai atšķaidīts) netiek nekavējoties izmantots, to var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2°C līdz 8°C) vai istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāts flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (pārklāts butilkaučuks) un noņemamu noslēgu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 gb.

40 ml koncentrāts flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (pārklāts butilkaučuks) un noņemamu noslēgu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 gb.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana jāveic apmācītam personālam atbilstoši labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Devas aprēķināšana:

pacientam izrakstītā deva ir norādīta mg/kg. Pamatojoties uz šo izrakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu. Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens YERVOY flakons.

- Katrā 10 ml YERVOY flakona koncentrātā ir 50 mg ipilimumaba; katrā 40 ml flakonā ir 200 mg ipilimumaba.
- Kopējā ipilimumaba deva mg = pacienta svars kg × izrakstītā deva mg/kg.
- YERVOY koncentrāta tilpums, lai sagatavotu devu (ml) = kopējā deva ml, izdalīta ar 5 (YERVOY koncentrāta stiprums ir 5 mg/ml).

Infūzijas sagatavošana:

sagatavojot infūziju, rūpējieties, lai tiktu ievērota aseptiska tehnika.

YERVOY intravenozai lietošanai var izmantot:

- vai nu bez atšķaidīšanas pēc zāļu pārvešanas infūzijas konteinerā ar piemērotu sterilu šļirci; vai arī
- pēc atšķaidīšanas līdz tilpumam, kas līdz 5 reizēm pārsniedz oriģinālo koncentrāta tilpumu (līdz 4 daļām šķīdinātāja uz 1 daļu koncentrāta). Galīgai koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml. YERVOY koncentrāta atšķaidīšanai var izmantot:
 - 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai
 - 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

1. SOLIS

- Paturiet atbilstošu YERVOY flakonu skaitu istabas temperatūrā aptuveni 5 minūtes.
- Pārbaudiet, vai YERVOY koncentrāts nesatur piemaisījumus vai nav mainījis krāsu. YERVOY koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas. Nelietojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir neparasti daudz daļiņu.
- Atvelciet nepieciešamo YERVOY koncentrāta tilpumu, izmantojot piemērotu sterilu šļirci.

2. SOLIS

- Pārsiet koncentrātu sterilā stikla pudelē, kurā izveidots vakuums, vai intravenozā maisā (PVH vai ne-PVH).
- Ja piemērojams, atšķaidiet ar nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai vienkāršotu sagatavošanu, koncentrātu var arī pārnest tieši iepriekš uzpildītā maisā, kas satur atbilstošu daudzumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet infūziju, veicot manuāli rotējot.

Ievadīšana:

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

Ievadiet YERVOY infūziju intravenozi 90 minūšu laikā.

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūzijas sistēmu.

Izmantojiet infūzijas komplektu un sistēmā integrētu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm)

YERVOY infūzija ir savietojama ar:

- PVH infūzijas komplektiem;
- poliētersulfona (no 0,2 μm līdz 1,2 μm) un neilona (0,2 μm) sistēmā integrētajiem filtriem.

Infūzijas beigās izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/698/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucēs datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka visiem ārstiem, kuri varētu izrakstīt YERVOY, tiek piegādāti šādi dokumenti:

- veselības aprūpes speciālista brošūra ar biežāk uzdotajiem jautājumiem;
- pacienta informācijas brošūras, tai skaitā Pacienta kartītes.

Galvenie elementi, kas jāiekļauj veselības aprūpes speciālista brošūrā:

- īss ipilimumaba apraksts (indikācija un šī dokumenta mērķis);
- svarīgu ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību (isNB) un to simptomu saraksts, kā aprakstīts zāļu apraksta (ZA) 4.4. apakšpunktā:
 - kuņģa-zarnu trakta iekaisums, piemēram, kolīts, kas var izraisīt zarnu perforāciju;
 - aknu iekaisums, piemēram, hepatīts, kas var izraisīt aknu mazspēju;
 - ādas iekaisums, kas var izraisīt smagu ādas reakciju (toksiskā epidermālā nekrolīze);
 - nervu iekaisums, kas var izraisīt neiropātiju;
 - endokrīnās sistēmas dziedzeru iekaisums, tai skaitā virsnieru, hipofīzes vai vairogdziedzera iekaisums;
 - acu iekaisums;
 - citas saistītās isNB (piemēram, pneimonīts, glomerulonefrīts, vairāku orgānu mazspēja u.c.);
 - smaga, ar infūziju saistīta reakcija.
- informācija par to, ka ipilimumabs var izraisīt nopietnas blakusparādības daudzās organisma daļās, kas var izraisīt nāvi un kuru ārstēšanai nepieciešama agrīna iejaukšanās, kā norādīts ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību ārstēšanas vadlīnijās zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā;
- norāde par to, ka pirms katras ārstēšanas svarīgi ir izvērtēt aknu funkciju testus (AFT), TSH un isNB pazīmes/simptomus;
- pacientu novērošana sakarā ar vēlīnām (vairākus mēnešus pēc ārstēšanas) isNB .
- atgādinājums izplatīt pacienta informācijas brošūru un izglītēt pacientus/aprūpētājus par isNB simptomiem un nepieciešamību nekavējoties ziņot par tiem ārstam.

Galvenie elementi, kas jāiekļauj Pacienta informācijas brošūrā un Pacienta kartītē:

- īss apraksts par ipilimumaba indikāciju un šī dokumenta mērķi;
- informācija par to, ka ipilimumabs var izraisīt nopietnas blakusparādības daudzās organisma daļās, kas var izraisīt nāvi un kuras nekavējoties jāārstē;
- prasība pirms ārstēšanas informēt ārstu par visām saslimšanām;
- galveno isNB simptomu apraksts un norāde par to, ka svarīgi ir nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja parādās, pastāv vai pasliktinās simptomi:
 - kuņģa-zarnu trakts: caureja, asins piejaukums izkārnījumos, sāpes vēderā, slikta dūša vai vemšana;
 - aknas: ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa;
 - āda: izsitumi, pūšļi un/vai ādas lobīšanās, čūlas mutē;
 - acis: neskaidra redze, redzes traucējumi, sāpes acī;
 - vispārīgi: drudzis, galvassāpes, noguruma sajūta, reibonis vai ģībšana, tumšs urīns, asiņošana, vājums, kāju, roku vai sejas nejutīgums, izmaiņas uzvedībā, piemēram, pavājināta dzimumtieksme, viegla aizkaitināmība vai aizmāršība;
- norāde par to, ka svarīgi ir nemēģināt pašam ārstēt simptomus, pirms tam nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu;
- īpašnieks, tai skaitā saite uz lietošanas instrukciju EMA tīmekļa vietnē;
- norāde par to, ka svarīgi vienmēr nēsāt līdzī atvienojamo, naudas maka lieluma Pacienta kartīti, lai to uzrādītu visās vizītēs veselības aprūpes speciālistiem, kuri neizraksta zāles (piemēram, neatliekamās palīdzības veselības aprūpes speciālistiem). Kartīte pacientam atgādina par galvenajiem simptomiem, par kuriem nekavējoties jāziņo ārstam/medicīnas māsai. Tajā ir atvēlēta vieta arī ārsta kontaktinformācijas ierakstīšanai un brīdinājums citiem ārstiem, ka pacients saņem ipilimumaba terapiju.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas par iepriekš minētā materiāla formātu un saturu ar valsts kompetento institūciju pirms zāļu nonākšanas tirgū dalībvalstī.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ipilimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba.
Katrs flakons satur 50 mg ipilimumaba.
Katrs flakons satur 200 mg ipilimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Tris hidrohlorīds, nātrijs hlorīds, mannīts (E421), pentefīnskābe, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
<NN:>

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YERVOY 5 mg/ml sterils koncentrāts
Ipilimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba.
Katrs flakons satur 50 mg ipilimumaba.
Katrs flakons satur 200 mg ipilimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Tris hidrohlorīds, nātrija hlorīds, mannīts (E421), pentefīnskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Sterils koncentrāts

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v. lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol–Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park – Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH – Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA RECEPŠU ZĀLES.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Ipilimumabs (*ipilimumab*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir YERVOY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms YERVOY lietošanas
3. Kā lietot YERVOY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt YERVOY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR YERVOY UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

YERVOY satur aktīvo vielu ipilimumabu – olbaltumvielu, kas palīdz imūnai sistēmai cīnīties un iznīcināt vēža šūnas, izmantojot pašas imūnās sistēmas šūnas.

Ipilimumabu izmanto progresējošas melanomas (ādas vēža veids) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu lieto progresējošas melanomas (ādas vēža veids) ārstēšanai pieaugušajiem.

Tā kā YERVOY var lietot kombinācijā ar nivolumabu, ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī šo zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par nivolumabu, vaicājiet ārstam.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS YERVOY LIETOŠANAS

Nelietojiet YERVOY šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret ipilimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā **vaicājiet ārstam**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Pirms YERVOY lietošanas konsultējieties ar ārstu.
 - **Zarnu iekaisums (kolīts)**, kas var pasliktināties un izraisīt asiņošanu vai zarnu perforāciju. Kolīta pazīmes un simptomi var būt šādi: caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), biežāka vēdera izeja nekā parasti, asins piejaukums izkārnījumos vai tumšākas krāsas izkārnījumi, sāpes vai jutīgums vēdera rajonā.
 - **Plaušu darbības traucējumi**, piemēram, apgrūtināta elpošana vai klepus. Tās varētu būt plaušu iekaisuma (pneimonīta vai intersticiālas plaušu slimības) pazīmes.
 - **Aknu iekaisums (hepatīts)**, kas var izraisīt aknu mazspēju. Hepatītam var būt šādas pazīmes un simptomi: acu baltumu vai ādas dzeltena nokrāsa (dzelte), sāpes labajā vēdera pusē, nogurums.
 - **Ādas iekaisums**, kas var izraisīt nopietnu ādas reakciju (toksisko epidermas nekrolīzi, Stīvensa-Džonsona sindroms un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem

simptomiem (DRESS)). Smagas ādas reakcijas pazīmes un simptomi var būt šādi: izsitumi uz ādas ar niezi vai bez tās, ādas lobīšanās, sausa āda, drudzis, nogurums, sejas vai limfmezglu pietūkums, eozinofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaita palielināšanās un ietekme uz aknām, nierēm un plaušām. Lūdzu, ņemiet vērā, ka tā sauktā DRESS reakcija var veidoties pēc nedēļām vai mēnešiem kopš pēdējās devas saņemšanas.

- **Nervu iekaisums**, kas var izraisīt paralīzi. Nervu bojājumu pazīmes var būt šādas: muskuļu vājums, plaukstu vai pēdu nejutīgums vai tirpšana, samaņas zudums vai grūta pamošanās.
- **Nieru iekaisums vai darbības traucējumi**. Pazīmes un simptomi var būt, piemēram, nieru funkcionālo rādītāju novirzes analīzēs vai samazināts urīna tilpums.
- **Hormonus veidojošo dziedzeru** (īpaši hipofīzes, virsnieru un vairogdziedzera) iekaisums, kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Pazīmes un simptomi, kas liecina par nepareizu dziedzeru darbību, var būt šādas: galvassāpes, neskaidra redze vai dubultošanās, nogurums, pavājināta dzimumtieksme, izmaiņas uzvedībā.
- **Diabēts** (simptomi ietver pārmērīgi lielas slāpes, būtiski palielinātu urīna daudzumu, palielinātu ēstgribu apvienojumā ar svāra samazināšanos, noguruma sajūtu, miegainību, vājumu, nomāktību, aizkaitināmību un sliktu vispārējo pašsajūtu) vai diabētiskā ketoacidoze (skābe asinīs diabēta dēļ).
- **Muskuļu iekaisums**, piemēram, miokardīts (sirds muskuļa iekaisums), miozīts (muskuļu iekaisums) un rbdomiolīze (muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas). Pazīmes un simptomi var būt, piemēram, sāpes muskuļos, stīvums, nespēks, sāpes krūškurvī vai izteikts nogurums.
- **Acu iekaisums**. Pazīmes un simptomi var būt šādi: apsārtums acī, sāpes acī, redzes traucējumi vai neskaidra redze.
- **-Hemofāgiska histiocitoze**. Reta slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz parasti normālu infekciju apkarozošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, limfmezglu palielināšanos, elpošanas traucējumus, vieglu zilumu veidošanos, nieru anomālijas un sirds problēmas.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pastiprinās, **nekavējoties to izstāstiet ārstam. Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.** Ārsts var nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu smagāku komplikāciju attīstību un samazinātu simptomus, izlaist nākamo YERVOY devu vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar YERVOY.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka šīs pazīmes un simptomi **reizēm parādās vēlīni** – tie var parādīties dažas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums būs jānodod arī **asins analīzes**.

Pirms YERVOY lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medicīnas māsu:

- ja slimojat ar **autoimūnu slimību** (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām);
- ja slimojat vai kādreiz esat slimojis ar **hronisku aknu vīrusu infekciju**, tai skaitā B hepatītu (HBV) vai C hepatītu (HCV);
- ja slimojat ar **cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju** vai iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS);
- ja ir bijusi izteikta nevēlama ādas reakcija uz iepriekšēju vēža terapiju;
- ja iepriekš esat pārslimojis plaušu iekaisumu.

Bērni un pusaudži

YERVOY nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 12 gadiem.

Citas zāles un YERVOY

Pirms YERVOY lietošanas pastāstiet ārstam:

- ja lietojat jebkādas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus. Šīs zāles var ietekmēt YERVOY darbību. Tomēr YERVOY terapijas laikā ārsts var nozīmēt Jums kortikosteroīdus, lai samazinātu blakusparādību izpausmes, kuras var rasties YERVOY terapijas laikā;
- ja lietojat jebkādas zāles, kas pavājina asins recēšanu (antikoagulantus). Šīs zāles var paaugstināt kuņģa vai zarnu asiņošanas iespējamību, kas ir YERVOY blakusparādība;
- ja Jums nesen bija nozīmētas Zelboraf (vemurafenibs, citas zāles melanomas ārstēšanai). Ja YERVOY lieto pēc iepriekšējas vemurafeniba terapijas, iespējams paaugstināts ādas blakusparādību risks.

Tāpat pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšanas laikā **nelietojiet citas zāles** bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pamatojoties uz iepriekšējiem datiem, YERVOY (ipilimumabs) un vemurafeniba kombinācija nav ieteicama paaugstinātā aknu toksicitātes riska dēļ.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece, ja plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti.

Jūs nedrīkstat lietot YERVOY grūtniecības laikā, ja vien ārsts to nav īpaši ieteicis. Nav zināma YERVOY iedarbība grūtniecības laikā nav zināma, bet iespējams, ka aktīvā viela ipilimumabs var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, YERVOY lietošanas laikā Jums jālieto **efektīva kontracepcijas metode**;
- Ja Jums iestājas grūtniecība YERVOY lietošanas laikā, **pastāstiet par to ārstam**.

Nav zināms, vai ipilimumabs izdalās cilvēka pienā. Tomēr, lietojot mātes pienu, nav paredzama būtiska ipilimumaba iedarbība zīdaiņiem, un ietekme uz zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Vaicājiet ārstam, vai varat barot bērnu ar krūti YERVOY terapijas laikā vai pēc tās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc YERVOY lietošanas **nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien nejūtaties labi. Ļoti bieži YERVOY blakusparādība ir noguruma vai vājuma sajūta. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un apkalpot mehānismus.

YERVOY satur nātriju

Pirms YERVOY lietošanas **izstāstiet ārstam**, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija (samazinātu sāls) saturu. Viens ml koncentrāta satur 2,3 mg nātrija.

3. Kā lietot YERVOY

Kā ievada YERVOY

YERVOY ievada slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

To ievadīs infūzijas veidā („iepillinās”) vēnā (intravenozi) 90 minūšu laikā.

Ja YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu, Jums pirmo 4 devu ievadīšanas laikā (kombinācijas fāzē) būs 90 minūšu ilga infūzija ik pēc 3 nedēļām. Pēc tam nivolumabs tiks ievadīts 30 vai 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 2 vai 4 nedēļām, atkarībā no tā, kura deva Jums tiks lietota (viena līdzekļa lietošanas fāze).

Cik daudz YERVOY ievada

Ieteicamā deva ir 3 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas.

Ievadāmo YERVOY daudzumu aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu. Atkarībā no devas daļu no YERVOY flakona satura vai visu flakona saturu pirms lietošanas atšķaidīs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai iegūtu vajadzīgo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.

YERVOY Jums ievadīs ik pēc 3 nedēļām kopumā 4 devas. YERVOY terapijas laikā Jūs varat ievērot jaunu veidojumu parādīšanos vai esošo veidojumu augšanu uz ādas. Ārsts turpinās YERVOY terapiju atkarībā no tā, kā Jūs panesīsiet ārstēšanu, kopumā ievadot 4 devas.

Ja YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu ādas vēža ārstēšanai, YERVOY ieteicamā deva pirmo 4 devu lietošanas laikā (kombinācijas fāzē) ir 3 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām. Turpmāk ieteicamā nivolumaba deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai arī 480 mg ik pēc 4 nedēļām (viena līdzekļa lietošanas fāze).

Ja esat aizmirsis YERVOY devu

Ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm, kurās paredzēta YERVOY ievadīšana. Ja neierodaties uz vizīti, vaicājiet ārstam, kad plānot nākamās devas ievadīšanu.

Ja pārtraucat lietot YERVOY

Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar YERVOY, ja vien neesat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu vai šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

Ja YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu, Jums vispirms ievadīs nivolumabu, bet pēc tam YERVOY.

Lai labāk saprastu šo zāļu lietošanu, lūdzam skatīt nivolumaba lietošanas instrukciju. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās apspriedīs ar Jums un izskaidros ārstēšanas riskus un ieguvumus.

Ievērojiet svarīgus simptomus, kas liecina par iekaisumu

YERVOY ietekmē imūnās sistēmas darbību un var izraisīt ķermeņa daļu **iekaisumu**.

Iekaisums var nopietni bojāt organismu, un dažas iekaisuma reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Ziņots par šādām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma vienīgi 3 mg/kg ipilimumaba.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas trūkums;
- caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīkstašas fēces), vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- izsitumi uz ādas, nieze;
- noguruma vai vājuma sajūta, reakcijas injekcijas vietā, drudzis.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- audzēja sāpes;

- vairogdziedzera pavājināta darbība, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos, galvas smadzeņu pamatnē esošās hipofīzes pavājināta darbība (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts);
- dehidratācija;
- apjukums;
- nervu bojājums (kas izraisa sāpes, vājumu vai krampjus), reibonis, galvassāpes;
- neskaidra redze, sāpes acī;
- zems asinsspiediens, īslaicīgs sejas un kakla apsārtums, spēcīga karstuma sajūta ar svīšanu un ātru sirdsdarbību;
- elpas trūkums (dispnoja), klepus;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, zarnu iekaisums (kolīts), aizcietējums, dedzināšana pakrūtē, sāpes vēderā;
- aknu darbības novirzes no normas;
- atsevišķu orgānu iekšējo virsmu pārklājuma iekaisums;
- ādas iekaisums un apsārtums, plankumveida ādas krāsas izmaiņas (vitiligo), nātrene (niezoši, grumbuļaini izsitumi), matu izkrišana vai plāni mati, pārmērīga svīšana naktī, sausa āda;
- muskuļu un locītavu sāpes (artralģija), muskuļu spazmas;
- drebuļi, enerģijas trūkums, tūska (pietūkums), sāpes;
- gripai līdzīga slimība;
- ķermeņa masas zudums.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nopietnas bakteriālas asins infekcijas (sepsē, septisks šoks), iekaisums ap galvas smadzenēm vai muguras smadzenēm, kuņģa un zarnu iekaisums, zarnu sienīgas iekaisums (kas izraisa drudzi, vemšanu un sāpes vēderā), urīnceļu infekcija, elpceļu infekcija;
- simptomu grupa, ko izraisa vēža izplatīšanās organismā, piemēram, liels kalcija un holesterīna līmenis asinīs un mazs cukura līmenis asinīs (paraneoplastiskais sindroms);
- alerģiska reakcija;
- samazināta virsnieru dziedzeris (dziedzeris, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcija, vairogdziedzera pastiprināta darbība, kas var izraisīt ātru sirdsdarbību, svīšanu un svara zudumu, dziedzeru, kuros veidojas dzimumhormoni, bojājums;
- pavājināta virsnieru darbība, ko izraisījusi pārāk vāja hipotalāma (galvas smadzeņu daļa) darbība;
- ar vielmaiņu saistītu komplikāciju grupa, kas veidojas pēc vēža terapijas, kam raksturīgs liels kālija un fosfāta līmenis asinīs un zems kalcija līmenis asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- psihiskās veselības izmaiņas, depresija, pavājināta dzimumtieksme;
- smags un, iespējams, letāls nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu vai paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), ģībšana, galvas smadzeņu nervu iekaisums, pārmērīga šķidrums uzkrāšanās galvas smadzenēs, kustību koordinācijas traucējumi (ataksija), drebuļi, īslaicīgas patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, grūtības runāt;
- acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu vai sāpes, asinsizplūdums acī, acs pigmentētās daļas iekaisums, pavājināta redze, svešķermeņa sajūta acīs, pietūkušas, asarojošas acis, acs pietūkums, plakstiņu iekaisums;
- neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums, asinsvadu slimības, samazināts asins pieplūdums ekstremitātēm, zems asinsspiediens pieceļoties;
- īpaši apgrūtināta elpošana, šķidrums uzkrāšanās plaušās, plaušu iekaisums, siena drudzis;
- zarnas perforācija, kuņģa sienīgas gļotādas slāņa iekaisums, tievās zarnas iekaisums, resnās zarnas vai aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), peptiska čūla, barības vada iekaisums, zarnu nosprostošanās;
- aknu mazspēja, aknu iekaisums, aknu palielināšanās, acu baltumu vai ādas dzeltena nokrāsa (dzelte);
- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiskā epidermālā nekrolīze);

- muskuļu iekaisums, kas izraisa gūžas un plecu locītavas sāpes vai stīvumu, sāpīgas locītavas (artralģija);
- vairogdziedzera, nieru vai centrālās nervu sistēmas iekaisums;
- vairāku orgānu iekaisums;
- skeleta muskuļu iekaisums;
- muskuļu vājums;
- nieru mazspēja, nieru slimība;
- menstruāciju izžušana;
- vairāku orgānu darbības traucējumi, ar zāļu infūziju saistīta reakcija;
- matu krāsas izmaiņas.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- asinsvadu (visbiežāk galvas artēriju) iekaisīga slimība;
- tūpļa un taisnās zarnas sienas iekaisums (raksturo izkārnījumi ar asiņu piejaukumu un biežas defekācijas vēlme);
- ādas slimība, ko raksturo sausi, sārti, zvīnām klāti plankumi (psoriāze);
- ādas iekaisums un apsārtums (multiformā eritēma);
- izteiktas ādas reakcijas ar izsitumiem kopā ar vienu vai vairākām no tālāk minētajām izpausmēm: drudzis, sejas vai limfmezglu pietūkums, eozinofilo leikocītu (baltās asins šūnas) skaita palielināšanās, ietekme uz aknām, nierēm un plaušām (tā sauktā DRESS reakcija).

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- nopietna, iespējams dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Turklāt, klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja citas YERVOY devas, nevis 3mg/kg, ziņots par šādām retākām (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) blakusparādībām:

- simptomu triāde (meningisms): sprandas stīvums, spilgtas gaismas nepanesība un galvassāpes, gripai līdzīgs diskomforts;
- sirds muskuļa iekaisums, sirds muskuļa vājums, šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- aknu vai aizkuņģa dziedzera iekaisums, iekaisuma šūnu mezgliņi dažādos orgānos;
- infekcija vēdera dobumā;
- sāpīgi ādas izsitumi uz rokām, kājām un sejas (mezglainā eritēma);
- pārāk aktīva hipofīzes darbība;
- epitēlijķermenīšu funkcijas pavājināšanās;
- acs iekaisums, acs muskuļa iekaisums;
- dzirdes pasliktināšanās;
- slikta asinsrite, kuras dēļ kāju un roku pirksti kļūst nejutīgi vai bāli;
- plaukstu un pēdu audu bojājums, kas rada apsārtumu, pietūkumu un pūšļus.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Citas blakusparādības, kuras ziņojumos nav minētas (biežums nav zināms) ir:

- viena no slimībām, kuras gadījumā uz ādas veidojas pūšļi (tā sauktais pemfigoīds);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz infekciju apkarozoju šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem, kas var izraisīt dažādus simptomus (tā saukto hemofāgisko histiocitozi).

→ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Izmaiņas analīžu rezultātos

YERVOY var izraisīt izmaiņas ārsta nozīmētās analīzēs. Var novērot šādas izmaiņas:

- sarkano asins šūnu (kas pārnēsā skābekli), balto asins šūnu (kurām ir svarīga loma cīņā pret infekcijām) vai trombocītu (kas palīdz asinīm sarecēt) skaita izmaiņas;
- novirze no normas hormonu un aknu enzīmu koncentrācijā asinīs;
- novirze no normas aknu funkciju testos;
- novirzes kalcija, nātrija, fosfāta vai kālija koncentrācijā asinīs;
- asins vai olbaltumvielas urīnā;
- patoloģiski augsts sārņu līmenis asinīs un citos organisma audos;
- nieru nespēja normāli neitralizēt asinīs skābes;
- asinīs nosakāmas antivielas pret dažām paša organisma šūnām.

Saistībā ar ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanu ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte (kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos);
- ēstgribas trūkums;
- galvassāpes;
- elpas trūkums (dispnoja);
- zarnu iekaisums (kolīts), caureja (ūdeņaini, mīksti vai šķidri izkārnījumi), vemšana vai slikta dūša, vēdersāpes;
- ādas izsitumi, dažkārt ar tulznām, niezi;
- sāpes locītavās (artralģija);
- noguruma vai vājuma sajūta, drudzis;

→ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- būtisks plaušu iekaisums (pneimonija), augšējo elpceļu infekcijas;
- eozinofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaita palielināšanās;
- alerģiska reakcija, ar zāļu infūziju saistītas reakcijas;
- samazināta virsnieru dziedzera (dziedzeris, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcija, dziedzera hipofīzes, kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, nepietiekama aktivitāte (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), pārmērīgi liela vairogdziedzera aktivitāte (kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos), vairogdziedzera iekaisums, vairogdziedzera pietūkums;
- dehidratācija;
- aknu iekaisums;
- nervu iekaisums (kas izraisa notirpumu, nespēku, tirpšanas vai dedzināšanas sajūtu rokās un kājās), reibonis;
- acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu vai sāpes, neskaidru redzi;
- paātrināta sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana), asins trombi, klepus;
- čūlas mutes dobumā un aukstumpumpas (stomatīts), aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), aizcietējums, sausa mute;
- izmainītas krāsas plankumi uz ādas (vitiligo), sausa āda, ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana, nātrene (niezoši izsitumi, kas paceļas virs ādas virsmas);
- sāpes muskuļos un kaulos (muskuļu un skeleta sāpes);

- nieru mazspēja (arī pēkšņš nieru funkcijas zudums);
- tūska (pietūkums), sāpes.

→ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- bronhīts;
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, visbiežāk plaušās (sarkoidoze);
- skābe asinīs diabēta rezultātā (diabētiskā ketoacidoze), diabēts;
- pārejošs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un paralīzi ekstremitātēs (Gijēna-Barē sindroms); nervu bojājums, kas izraida notirpumu un nespēku (polineuropātija); nervu iekaisums; pēdu nokāršanās (fībulārā nerva parēze); nervu iekaisums, ko izraisa organisma reakcija pret sevi un kas rada notirpumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija);
- galvas smadzeņu iekaisums;
- sirds ritma vai pulsa izmaiņas, nevienmērīga vai patoloģiska sirdsdarbība, sirds muskuļa iekaisums;
- šķidrums ap plaušām;
- zarnu perforācija, kuņģa iekaisums (gastrīts), divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums;
- ādas slimība, ko raksturo sausi, sārti, zvīnām klāti plankumi (psoriāze);
- hroniska locītavu slimība (spondiloartropātija), slimība, kad imūnsistēma uzbrūk dziedzeriem, kas ražo organisma šķidrumus, piemēram, asaras un siekalas (Šēgrēna sindroms), locītavu iekaisums (artrīts), sāpes muskuļos, ar fizisko slodzi nesaistīts sāpīgums, jutīgums vai vājums muskuļos (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas (rabdomiolīze);
- nieru iekaisums;
- sāpes krūškurvī.

→ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms).

→ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.
Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.

Izmaiņas analīžu rezultātos

YERVOY var izraisīt ārsta nozīmēto analīžu rezultātu izmaiņas. Var novērot šādas izmaiņas:

- sarkano asins šūnu (kas pārnēsā skābekli), balto asins šūnu (kurām ir svarīga loma cīņā pret infekcijām) vai trombocītu (kas palīdz asinīm sarecēt) skaita izmaiņas;
- novirze no normas hormonu un aknu enzīmu koncentrācijā asinīs;
- novirze no normas aknu funkciju testos;
- novirzes kalcija, nātrija, fosfāta vai kālija koncentrācijā asinīs;
- asins vai olbaltumvielas urīnā;
- patoloģiski augsts sārņu līmenis asinīs un citos organisma audos;
- nieru nespēja normāli neutralizēt asinīs skābes;
- asinīs nosakāmas antivielas pret dažām paša organisma šūnām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu**. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt YERVOY

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Neuzglabājiet neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko YERVOY satur

- Aktīvā viela ir ipilimumabs.
Katrs ml koncentrāta satur 5 mg ipilimumaba.
Katrs 10 ml flakons satur 50 mg ipilimumaba.
Katrs 40 ml flakons satur 200 mg ipilimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir Tris hidrohlorīds, nātrija hlorīds (skatīt 2. punktā "YERVOY satur nātriju"), mannīts (E421), pentetfīnskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sālsskābe un ūdens injekcijām.

YERVOY ārējais izskats un iepakojums

YERVOY koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas.

Tas ir pieejams iepakojumos ar vienu 10 ml stikla flakonu vai vienu 40 ml stikla flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana jāveic apmācītam personālam atbilstoši labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Devas aprēķināšana:

pacientam **izrakstītā deva** ir norādīta mg/kg. Pamatojoties uz šo izrakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu. Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens YERVOY flakons.

- Katrā 10 ml YERVOY flakona koncentrātā ir 50 mg ipilimumaba; katrā 40 ml flakonā ir 200 mg ipilimumaba.
- **Kopējā ipilimumaba deva** mg = pacienta svars kg × izrakstītā deva mg/kg.
- **YERVOY koncentrāta tilpums**, lai sagatavotu devu (ml) = kopējā deva ml, izdalīta ar 5 (YERVOY koncentrāta stiprums ir 5 mg/ml).

Infūzijas sagatavošana:

sagatavojot infūziju, **rūpējieties, lai tiktu ievērota aseptiska tehnika.**

YERVOY intravenozai lietošanai var izmantot:

- **bez atšķaidīšanas** pēc zāļu pārņemšanas infūzijas konteinerā ar piemērotu sterilu šļirci; vai
- **pēc atšķaidīšanas** līdz tilpumam, kas līdz 5 reizēm pārsniedz oriģinālo koncentrāta tilpumu (līdz 4 daļām šķīdinātāja uz 1 daļu koncentrāta). Galīgai koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml. YERVOY koncentrāta atšķaidīšanai var izmantot:
 - 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai
 - 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

1. SOLIS

- Paturiet atbilstošu YERVOY flakonu skaitu istabas temperatūrā aptuveni 5 minūtes.
- Pārbaudiet, vai YERVOY koncentrāts nesatur piemaisījumus vai nav mainījis krāsu. YERVOY koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas. Nelietojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir neparasti daudz daļiņu.
- Atvelciet nepieciešamo YERVOY koncentrāta tilpumu, izmantojot piemērotu sterilu šļirci.

2. SOLIS

- Pārnesiet koncentrātu sterilā stikla pudelē, kurā izveidots vakuums, vai i.v. maisā (PVH vai ne-PVH).
- Ja piemērojams, atšķaidiet ar nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai vienkāršotu sagatavošanu, koncentrātu var arī pārnest tieši iepriekš uzpildītā maisā, kas satur atbilstošu daudzumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet infūziju, veicot manuāli rotējot.

Ievadišana:

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā. Ievadiet YERVOY infūziju intravenozi **90 minūšu laikā**.

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūzijas līniju.

Izmantojiet infūzijas komplektu un sistēmā integrētu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 µm līdz 1,2 µm)

YERVOY infūzija ir savietojama ar:

- PVH infūzijas komplektiem,
- poliētersulfona (no 0,2 µm līdz 1,2 µm) un neilona (0,2 µm) sistēmā integrētajiem filtriem.

Infūzijas beigās izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Uzglabāšanas apstākļi un derīguma termiņš:

Neatvērts flakons

YERVOY **jāuzglabā ledusskapī** (2°C līdz 8°C). Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas. YERVOY nedrīkst sasaldēt.

Nelietot YERVOY pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP/Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

YERVOY infūzija

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas **nekavējoties jāievada infūzijas veidā vai jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā**. Neatšķaidīts vai atšķaidīts infūzijas šķīdums (diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml) ķīmisko un fizikālo lietošanas stabilitāti saglabā 24 stundas, uzglabājot to istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C) vai atdzesētā veidā (2°C līdz 8°C). Ja infūzijas šķīdums (neatšķaidīts vai atšķaidīts) netiek nekavējoties izmantots, tas jāizlieto 24 stundu laikā, ja to uzglabā atdzesētā veidā (2°C līdz 8°C) vai istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C). Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Iznīcināšana:

neuzglabājiet neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.