

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabum.

Jedna 10 ml lahvička obsahuje 50 mg ipilimumabum.

Jedna 40 ml lahvička obsahuje 200 mg ipilimumabum.

Ipilimumab je zcela lidská monoklonální protilátka anti-CTLA-4 (IgG1 κ) produkovaná ovariálními buňkami čínského křečka rekombinantní DNA technologií.

Pomocné látky

Jeden mililitr koncentrátu obsahuje 0,1 mmol sodíku, což je 2,30 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Čirá až lehce zkalená, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat lehké částice (několik) a má pH 7,0 a osmolalitu 260–300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek YERVOY je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých, kteří dostávali předcházející terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

Dávkování

Dospělí

Doporučený indukční režim podávání přípravku YERVOY je 3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti by měli dostat celý indukční režim (4 dávky) dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Hodnocení odpovědi nádoru by se mělo provést pouze po dokončení indukční terapie.

Jaterní testy a testy funkce štítné žlázy musí být vyhodnoceny před zahájením podávání a před každou dávkou přípravku YERVOY. Během léčby přípravkem YERVOY je třeba vyhodnocovat jakékoliv známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků, včetně průjmu a kolitidy (viz tabulka 1A, 1B a bod 4.4).

Trvalé přerušování léčby nebo vynechání dávek

Léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků může vyžadovat vynechání dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem YERVOY a zahájení vysokých dávek systémových kortikosteroidů nebo v některých případech přidání jiné imunosupresivní terapie (viz bod 4.4).

Snížení dávky se nedoporučuje. Dávky, které jsou v důsledku vzniku nežádoucího účinku vynechány, se nesmí nahrazovat.

Pokyny pro permanentní ukončení nebo vynechání plánovaných dávek jsou popsány v tabulkách 1A a 1B. Podrobné pokyny pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 1A Kdy má být podávání přípravku YERVOY trvale ukončeno	
Trvale ukončete podávání přípravku YERVOY u pacientů s následujícími nežádoucími účinky. Léčba těchto nežádoucích účinků, pokud je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, může také vyžadovat vysoké dávky systémových kortikosteroidů (viz bod 4.4, kde jsou uvedeny podrobné pokyny pro léčbu).	
<u>Závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky</u>	NCI-CTCAE v3 stupeň^a
Gastrointestinální: Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna v počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
Jaterní: Výrazné zvýšení hladiny aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AST nebo ALT > 8 x horní hranice normy nebo ▪ Celkový bilirubin > 5 x horní hranice normy
Kůže: Život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
Neurologické: Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo sensorická neuropatie.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorická nebo sensorická neuropatie stupně 3 nebo 4
Jiné orgánové soustavy^b: (např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ stupeň 3 imunitně podmíněné příhody^c ▪ ≥ stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii

^a Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Jakékoliv jiné nežádoucí účinky, u nichž je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, by měly být hodnoceny podle CTCAE. Rozhodnutí o ukončení podávání přípravku YERVOY je třeba provést podle závažnosti příhody.

^c Pacienti s těžkou endokrinopatií (stupeň 3 nebo 4) kontrolovanou hormonální substituční léčbou mohou na této léčbě zůstat.

HHN = horní hranice normy

Tabulka 1B Kdy je třeba vynechat pravidelnou dávku přípravku YERVOY	
Vynechejte dávku přípravku YERVOY^a u pacientů s následujícími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Viz bod 4.4, kde jsou podrobné pokyny pro léčbu.	
<u>Mírné až středně těžké nežádoucí účinky</u>	Účinek
Gastrointestinální: Středně těžký průjem nebo kolitida, která buď není kontrolována medikamentózně, nebo která persistuje (5-7 dnů) nebo se vyskytuje opakovaně.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vynechejte dávku, dokud nežádoucí účinek neustoupí na stupeň 1 nebo stupeň 0 (nebo se nevrátí na výchozí úroveň). 2. Pokud dojde k ústupu potíží před další plánovanou dávkou, zahajte znovu léčbu při další plánované dávce. 3. Pokud nedošlo k ústupu potíží před další plánovanou dávkou, pokračujte ve vynechání dávek až do ústupu potíží a pak léčbu obnovte dle plánu. 4. Ukončete podávání přípravku YERVOY, pokud nedojde k ústupu na stupeň 1 nebo 0 nebo se nevrátí na výchozí úroveň.
Jaterní: Středně těžké zvýšení hladin transaminázy (AST nebo ALT > 5 až ≤ 8 x horní hranice normy) nebo hladiny bilirubinu (> 3 až ≤ 5 x HHN).	
Kůže: Střední až těžká (stupeň 3) ^b kožní vyrážka nebo rozšířený/intenzivní pruritus bez ohledu na etiologii.	
Endokrinní: Závažné nežádoucí účinky na endokrinní žlázy, jako jsou hypofyzitisa a thyreoiditis, které nejsou adekvátně kontrolovány hormonální substituční terapií nebo vysokými dávkami imunosupresivní terapie.	
Neurologické: Střední (stupeň 2) ^b nevysvětlená motorická neuropatie, svalová slabost nebo senzorická neuropatie (trvající více než 4 dny)	
Další středně těžké nežádoucí účinky^c	

^a Snížení dávky přípravku YERVOY se nedoporučuje. Dávky, které jsou kvůli nežádoucím účinkům vynechány, se nesmějí nahrazovat.

^b Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Jakékoliv jiné nežádoucí účinky na orgánové soustavy, které jsou považovány za imunitně podmíněné, by měly být hodnoceny podle CTCAE. Rozhodnutí o vynechání plánované dávky je třeba podmínit závažností příhody.

HHN = horní hranice normy

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek YERVOY by se neměl používat u dětí mladších 18 let.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Mezi osobami vyššího věku (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let) nebyly pozorovány celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti. V této populaci není nutná žádná specifická úprava dávky.

Porucha ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY nebyla u pacientů s poruchou ledvin hodnocena. Na základě výsledků populační farmakokinetiky není nutná žádná specifická úprava dávky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha jater

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY nebyla u pacientů s poruchou jater hodnocena. Přípravek YERVOY je nutné podávat s opatrností u pacientů s hladinami transaminázy ≥ 5 x HHN nebo hladinami bilirubinu > 3 x HHN na začátku (viz bod 5.1).

Způsob podání

Doporučené trvání infuze je 90 minut.

Přípravek YERVOY je možné používat pro intravenózní podání bez naředění nebo je možné ho naředit v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %) tak, aby se dosáhla koncentrace mezi 1 a 4 mg/ml.

Infuze přípravku YERVOY se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Návod k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání přípravku YERVOY je spojeno se zánětlivými nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity (imunitně podmíněné nežádoucí účinky) a které pravděpodobně souvisejí s jeho mechanismem účinku. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Zatímco většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevila během indukčního období, uvádí se také vznik několik měsíců po poslední dávce přípravku YERVOY. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s přípravkem YERVOY. Časná diagnóza a odpovídající léčba jsou nutné pro minimalizaci život ohrožujících komplikací.

Vysoké dávky systémových kortikosteroidů s nebo bez přidatné imunosupresivní terapie mohou být vyžadovány pro léčbu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Specifické pokyny pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků přípravku YERVOY jsou uvedeny níže.

Imunitně podmíněné gastrointestinální účinky

Přípravek YERVOY je spojen se závažnými imunitně podmíněnými gastrointestinálními účinky. V klinických studiích byly hlášeny případy úmrtí v důsledku gastrointestinální perforace (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří dostávali přípravek YERVOY v dávce 3 mg/kg v monoterapii ve fázi 3 studie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu (MDX010-20, viz bod 5.1), byl medián času vzniku závažných nebo fatálních (stupeň 3–5) imunitně podmíněných gastrointestinálních účinků 8 týdnů (rozmezí 5 až 13 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu (definovanému jako zlepšení na mírný [stupeň 1] nebo nižší stupeň závažnosti nebo na stupeň na začátku studie) u většiny případů (90 %), s mediánem času od vzniku do ústupu 4 týdny (rozmezí 0,6 až 22 týdnů).

Pacienti musí být monitorováni s ohledem na gastrointestinální známky a příznaky, které mohou naznačovat imunitně podmíněnou koliditu nebo gastrointestinální perforaci. Klinický obraz může zahrnovat průjem, zvýšenou frekvenci stolic, bolesti břicha nebo hematochezi s teplotami či bez nich. Průjem nebo kolitida, které se objevují po zahájení podávání přípravku YERVOY, musí být rychle vyšetřeny, aby se vyloučila infekce nebo jiné alternativní etiologie. V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice s ulcerací nebo bez ní a s lymfocytární a neutrofilní infiltrací.

Léčebná doporučení pro průjem nebo kolitidu jsou založena na závažnosti příznaků (dle klasifikace stupně závažnosti NCI-CTCAE v3). Pacienti s mírným až středně těžkým průjmem (stupeň 1 nebo 2) (zvýšení až na 6 stolic denně) nebo s podezřením na mírnou až středně těžkou kolitidu (např. bolesti břicha nebo krev ve stolici) mohou pokračovat v užívání přípravku YERVOY. Doporučuje se symptomatická léčba (např. loperamid, náhrada tekutin) a důkladné monitorování. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké příznaky nebo příznaky přetrvávají 5–7 dnů, je třeba plánovanou dávku přípravku YERVOY vynechat a měla by se zahájit terapie kortikosteroidy (např. prednison 1 mg/kg perorálně jednou denně nebo ekvivalent). Pokud dojde k ústupu potíží na stupeň 0–1 nebo návratu k výchozímu stavu, je možné podávání přípravku YERVOY obnovit při další plánované dávce. Dávky vynechané v důsledku nežádoucího účinku nesmí být nahrazovány (viz bod 4.2).

Podávání přípravku YERVOY musí být trvale ukončeno u pacientů s těžkým průjmem nebo kolitidou (stupeň 3 nebo 4) (viz bod 4.2) a měla by se okamžitě zahájit terapie vysokými dávkami nitrožilních kortikosteroidů. (V klinických studiích byl používán methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den).

Jakmile jsou průjem a jiné příznaky pod kontrolou, zahájení snižování dávky kortikosteroidů by mělo být založeno na klinickém úsudku. V klinických studiích vedlo u některých pacientů rychlé snížení dávek kortikosteroidů (během < 1 měsíce) k recidivě průjmu nebo kolitidy. Pacienty je nutné vyšetřit na známky gastrointestinální perforace nebo peritonitidy.

Zkušenosti z klinických studií léčby průjmu nebo kolitidy refrakterní na kortikosteroidy jsou omezené. Je však dále možné zvážit přidání alternativní imunosupresivní látky k režimu s kortikosteroidy. V klinických studiích byla přidána jedna dávka infliximabu v dávce 5 mg/kg, pokud nebyly přítomné kontraindikace. Infliximab se nesmí používat, pokud existuje podezření na perforaci nebo sepsi (viz souhrn údajů o přípravku pro infliximab).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Přípravek YERVOY je spojen se závažnou imunitně podmíněnou hepatotoxicitou. V klinických studiích byly hlášeny případy fatálního jaterního selhání (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří dostávali monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20 byl čas do vzniku střední až těžké nebo fatální (stupeň 2 až 5) imunitně podmíněné hepatotoxicity od 3 do 9 týdnů od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu byl čas do ústupu od 0,7 do 2 týdnů.

Jaterní transaminázy a bilirubin je třeba hodnotit před každou dávkou přípravku YERVOY, protože časné laboratorní změny mohou ukazovat na vznik imunitně podmíněné hepatitidy (viz bod 4.2). Zvýšení jaterních testů se může objevit i bez klinických příznaků. Zvýšení AST a ALT nebo celkového bilirubinu je třeba vyšetřit, aby se vyloučily další příčiny jaterního poškození zahrnující infekce, progresi choroby nebo vliv léčivých přípravků; hodnoty mají být monitorovány až do ústupu. Biopsie jater u pacientů, kteří měli imunitně podmíněnou hepatotoxicitu, ukázaly známky akutního zánětu (neutrofilů, lymfocytů a makrofágů).

U pacientů se zvýšenou hladinou AST nebo ALT v rozmezí > 5 – ≤ 8 x HHN nebo celkovým bilirubinem v rozmezí > 3 – ≤ 5 x HHN, kdy existuje podezření na souvislost s přípravkem YERVOY, je třeba vynechat plánovanou dávku přípravku YERVOY a hodnoty jaterních testů sledovat až do ústupu. Po zlepšení hodnot jaterních testů (AST a ALT ≤ 5 x HHN a celkový bilirubin ≤ 3 x HHN) je možné podávání přípravku YERVOY obnovit při další plánované návštěvě. Dávky vynechané v důsledku nežádoucího účinku nesmí být nahrazovány (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenými hladinami AST nebo ALT > 8 x HHN, kdy existuje podezření na souvislost s přípravkem YERVOY, musí být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2) a má být okamžitě zahájena terapie vysokými dávkami systémových intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg denně nebo ekvivalent). U takových pacientů je nutné monitorovat jaterní testy až do normalizace. Jakmile příznaky ustoupily a zvýšení jaterních testů se normalizovalo, je třeba na základě klinického zhodnocení zahájit snižování kortikosteroidů. Snižování by mělo probíhat minimálně po dobu 1 měsíce. Zvýšení jaterních testů během snižování dávky je možné řešit zvýšením dávky kortikosteroidu a pomalejším vysazováním kortikosteroidů.

U pacientů s významným zvýšením jaterních testů, kteří nereagují na kortikosteroidy, je možné zvážit přidání alternativního imunosupresivního léku k režimu s kortikosteroidy. V klinických studiích byl používán mykofenolát mofetil u pacientů bez odpovědi na kortikosteroidní léčbu nebo u nichž došlo ke zvýšení jaterních testů během snižování dávky kortikosteroidů, které nereagovalo na zvýšení dávky kortikosteroidů (viz souhrn údajů o přípravku pro mykofenolát mofetil).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky na kůži

Přípravek YERVOY je spojen se závažnými nežádoucími účinky na kůži, které mohou být imunitně podmíněné. V klinických studiích byla hlášena fatální toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.8).

Vyrážka a pruritus indukované přípravkem YERVOY byly převážně mírné nebo středně těžké (stupeň 1 nebo 2) a reagovaly na symptomatickou terapii. U pacientů, kteří dostávali monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20, byl medián času do vzniku středních až těžkých nebo fatálních (stupeň 2 až 5) kožních nežádoucích účinků 3 týdny (rozmezí 0,9–16 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu u většiny případů (87 %) s mediánem času od vzniku do ústupu 5 týdnů (rozmezí 0,6 až 29 týdnů).

Vyrážku a pruritus vyvolané přípravkem YERVOY je třeba léčit na základě závažnosti. Pacienti s mírným až středně závažným nežádoucím účinkem na kůži (stupeň 1 nebo 2) mohou zůstat na terapii přípravkem YERVOY se symptomatickou léčbou (např. antihistaminika). Pro mírnou až středně těžkou vyrážku nebo pruritus, který trvá 1 až 2 týdny a nezlepšuje se při podávání lokálních kortikosteroidů, je třeba zahájit podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednison v dávce 1 mg/kg jednou denně nebo ekvivalent).

U pacientů se závažným (stupeň 3) nežádoucím účinkem na kůži je třeba plánovanou dávku přípravku YERVOY vynechat. Pokud se úvodní příznaky zlepší na mírné (stupeň 1) nebo ustoupí, je možné léčbu přípravkem YERVOY obnovit při další plánované dávce. Dávky vynechané v důsledku nežádoucího účinku nesmí být nahrazovány (viz bod 4.2).

Podávání přípravku YERVOY je třeba trvale ukončit u pacientů s velmi závažnou (stupeň 4) vyrážkou nebo těžkým (stupeň 3) pruritem (viz bod 4.2) a okamžitě by se měla zahájit terapie vysokými dávkami systémových intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den). Jakmile jsou vyrážka nebo pruritus kontrolovány, zahájení snižování dávky kortikosteroidů by mělo být založeno na klinickém úsudku. Snižování by mělo probíhat minimálně po dobu 1 měsíce.

Imunitně podmíněné neurologické reakce

Přípravek YERVOY souvisí se závažnými imunitně podmíněnými neurologickými nežádoucími účinky. V klinických studiích byl hlášen fatální případ syndromu Guillain-Barré (viz bod 4.8). Také byly hlášeny příznaky podobné myasthenia gravis. Pacienti mohou přicházet k vyšetření pro svalovou slabost. Také se může objevit senzorycká neuropatie.

Nevysvětlenou motorickou neuropatii, svalovou slabost nebo senzoryckou neuropatii trvající > 4 dny je nutné vyšetřit a nezánětlivé příčiny, jako je progresivní choroba, infekce, metabolické syndromy a léčivé přípravky, je třeba vyloučit. U pacientů se středně těžkou neuropatií (stupeň 2) (motorickou se senzoryckou, nebo bez ní) pravděpodobně související s přípravkem YERVOY je třeba plánovanou dávku vynechat. Pokud neurologické příznaky ustoupí do původního stavu, pacient může obnovit užívání podávání přípravku YERVOY při další plánované dávce. Dávky vynechané v důsledku nežádoucího účinku nesmí být nahrazovány (viz bod 4.2).

Přípravek YERVOY je nutné trvale ukončit u pacientů s těžkou (stupeň 3 nebo 4) senzoryckou neuropatií, kdy existuje podezření na souvislost s přípravkem YERVOY (viz bod 4.2). Pacienty je nutné léčit podle místních pokynů pro léčbu senzorycké neuropatie a okamžitě je třeba zahájit podávání intravenózních kortikosteroidů (například methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den).

Progresivní příznaky motorické neuropatie je nutné považovat za imunitně podmíněné a měly by být odpovídajícím způsobem léčeny. Podávání přípravku YERVOY je nutné trvale ukončit u pacientů s těžkou (stupeň 3 nebo 4) motorickou neuropatií bez ohledu na příčinu (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Přípravek YERVOY může způsobovat zánět endokrinních orgánů, zejména hypofyzitidu, hypopituitarismus, nedostatečnost nadledvin a hypotyreózu a pacienti se mohou dostavit s nespecifickými příznaky, které mohou naznačovat jiné příčiny jako jsou mozkové metastázy nebo základní onemocnění. Nejčastější klinické příznaky zahrnují bolesti hlavy a únavu. Příznaky mohou také zahrnovat poruchy zrakového pole, změny chování, poruchy elektrolytů a hypotenzi. Je třeba vyloučit nadledvinkovou krizi jako příčinu vyvolávající příznaky pacienta. Klinické příznaky endokrinopatie související s přípravkem YERVOY jsou omezené.

U pacientů, kteří dostávali monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20 byl čas do vzniku střední až těžké (stupeň 2 až 4) imunitně podmíněné endokrinní poruchy 7 až téměř 20 týdnů od začátku léčby. Imunitně podmíněná endokrinopatie pozorovaná v klinických studiích byla obecně kontrolována imunosupresivní terapií a hormonální substituční terapií.

Pokud nejsou žádné příznaky adrenální krize jako je těžká dehydratace, hypotenze nebo šok, doporučuje se okamžité podávání nitrožilních kortikosteroidů s mineralokortikoidní aktivitou a pacienta je třeba vyšetřit na přítomnost sepse nebo infekcí. Pokud se vyskytnou příznaky nadledvinkové insuficience, ale pacient není v nadledvinkové krizi, je třeba zvážit další vyšetření zahrnující laboratorní a zobrazovací vyšetření. Zhodnocení laboratorních výsledků endokrinní funkce je možné provést před zahájením terapie kortikosteroidy. Pokud jsou laboratorní testy endokrinní funkce nebo zobrazení hypofýzy abnormální, doporučuje se krátká terapie vysokými dávkami kortikosteroidů (např. dexamethason 4 mg každých 6 hodin nebo ekvivalent) pro léčbu zánětu postižené žlázy a plánovaná dávka přípravku YERVOY by měla být vynechána (viz bod 4.2). V současnosti není známo, zda léčba kortikosteroidy odvrací dysfunkci žlázy. Také je třeba zahájit odpovídající hormonální substituční terapii. Může být nezbytná dlouhodobá hormonální substituční léčba.

Jakmile budou příznaky nebo laboratorní abnormality kontrolovány a celkové zlepšení pacienta je zřejmé, je možné léčbu přípravkem YERVOY obnovit a zahájit snižování dávky kortikosteroidů na základě klinického úsudku. Snižování by mělo probíhat minimálně po dobu 1 měsíce.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující další nežádoucí reakce s podezřením na imunitní podmíněnost byly hlášeny u pacientů léčených v monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20: uveitida, eosinofilie, zvýšení hladiny lipázy a glomerulonefritida. Dále byly u pacientů léčených přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg v kombinaci s peptidovou vakcínou gp100 ve studii MDX010-20 hlášené případy iritidy, hemolytické anemie, zvýšení amylázy, multiorgánové selhání a pneumonitida (viz bod 4.8).

Pokud jsou tyto reakce závažné (stupeň 3 nebo 4), mohou si vyžádat okamžité vysoké dávky kortikosteroidní terapie a ukončení podávání přípravku YERVOY (viz bod 4.2). Pokud je to medicínsky indikováno, je třeba pro případy uveitidy, iritidy nebo episkleritidy související s přípravkem YERVOY zvážit podávání očních kapek s lokálními kortikoidy.

Zvláštní populace

Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS a aktivními mozgovými metastázami nebyli zařazeni do pivotní klinické studie (viz bod 5.1).

Infúzní reakce

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé zprávy o závažných infuzních reakcích. V případě těžké infuzní reakce je nutné infuzi přípravku YERVOY ukončit a zahájit odpovídající léčbu. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat přípravek YERVOY za současného důkladného monitorování.

Lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Pacienti s autoimunitním onemocněním

Pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze (jiné než vitiligo a adekvátně kontrolované endokrinní deficity, jako je hypotyreóza) včetně těch, kteří vyžadují systémovou imunosupresivní terapii pro preexistující aktivní autoimunitní onemocnění nebo pro udržení orgánového transplantátu, nebyli v klinických studiích hodnoceni. Ipilimumab je T-buněčný potenciátor, který umožňuje imunitní odpověď (viz bod 5.1) a může interferovat s imunosupresivní terapií s následnou exacerbací základní choroby nebo zvýšeným rizikem rejekce štěpu. Podávání přípravku YERVOY je třeba se vyhnout u pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující a je třeba ho používat s opatrností u ostatních pacientů s autoimunitním onemocněním v anamnéze po pečlivém zhodnocení potenciálního poměru rizika a přínosu pro jednotlivce.

Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

Každý ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,1 mmol (nebo 2,30 mg) sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky a neočekává se, že by měl vliv na CYP nebo na jiné enzymy metabolizující léky ve smyslu inhibice nebo indukce. Proto se u ipilimumabu neočekává, že by měl nějaké interakce založené na farmakokinetice.

Další formy interakce

Kortikosteroidy

Použití systémových kortikosteroidů na začátku před zahájením podávání přípravku YERVOY je třeba se vyhnout kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností přípravku YERVOY. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva je však možné používat po zahájení podávání přípravku YERVOY za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Nezdá se, že by použití systémových kortikosteroidů po zahájení léčby přípravkem YERVOY narušovalo účinnost přípravku YERVOY.

Antikoagulancia

Je známo, že použití antikoagulancií zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení. Protože gastrointestinální krvácení je nežádoucí účinek přípravku YERVOY (viz bod 4.8), musejí být pacienti, kteří vyžadují souběžnou léčbu antikoagulancii, pečlivě monitorováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku ipilimumab těhotným ženám nejsou k dispozici. Konečné výsledky reprodukčních studií u zvířat zatím nebyly oznámeny. Lidský IgG1 prochází placentární bariérou. Potenciální riziko léčby pro vyvíjející se plod není známo. Podávání přípravku YERVOY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje potenciální riziko.

Kojení

Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. Vylučování IgG1 do lidského mléka je obecně omezeno a IgGs mají nízkou biodostupnost po perorálním podání. Významné systémové vystavení kojence se neočekává a při kojení se nepředpokládají žádné účinky na novorozence/kojence. Kvůli možným nežádoucím účinkům na kojené dítě se však musí učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem YERVOY, s ohledem na přínos kojení pro dítě a na přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Nebyly provedeny studie hodnotící vliv ipilimumabu na fertilitu. Proto není účinek přípravku YERVOY na fertilitu mužů a žen znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek YERVOY má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Kvůli potenciálním nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), je třeba pacientům doporučit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů, dokud si nebudou jistí, že je přípravek YERVOY nežádoucím způsobem neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek YERVOY byl podáván > 3000 pacientům v klinickém programu, který hodnotil jeho použití v různých dávkách a u různých typů nádorů. Pokud není jinak specifikováno, ukazují níže uvedené údaje expozici přípravku YERVOY v dávce 3 mg/kg v klinických studiích melanomu. Ve fázi 3 studie MDX010-20 (viz bod 5.1) obdrželi pacienti medián 4 dávek (rozmezí od 1 do 4).

Přípravek YERVOY je nejčastěji spojen s nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity. Většina z nich, včetně těžkých reakcí, ustoupila po zahájení odpovídající léčby nebo vysazení přípravku YERVOY (viz bod 4.4 pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků).

U pacientů, kteří dostávali monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20, byly nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky ($\geq 10\%$ pacientů) průjem, vyrážka, pruritus, únava, nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu nebo bolesti břicha. Většina z nich byla mírná nebo středně těžká (stupeň 1 nebo 2). Přípravek YERVOY byl ukončen z důvodu nežádoucích reakcí u 10 % pacientů.

Tabulární seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s pokročilým melanomem, kteří byli léčeni přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg v klinických studiích (n= 767), jsou uvedeny v tabulce 2.

Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé kategorii jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků u pacientů pozitivních na HLA-A2*0201, kteří dostávali přípravek YERVOY ve studii MDX010-20, byl podobný výskytu pozorovanému v celém klinickém programu.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů s pokročilým melanomem léčených přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg (n=767) ^a	
Infekce a infestace	
Méně časté	seps ^b , septický šok ^b , meningitida, gastroenteritida, divertikulitida, infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté	nádorová bolest
Méně časté	paraneoplastický syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	anémie, lymfopenie
Méně časté	hemolytická anemie ^b , trombocytopenie, eosinofilie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Časté	hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy) ^c , hypotyreóza ^c
Méně časté	nedostatečnost nadledvin ^c , hypertyreóza ^c , hypogonadismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace, hypokalemie
Méně časté	hyponatremie, alkalóza, hypofosfatemie, syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	
Časté	zmatenost
Méně časté	změny duševního stavu, deprese, snížení libida
Poruchy nervového systému	
Časté	periferní senzická neuropatie, závrať, bolest hlavy, letargie
Méně časté	syndrom Guillain-Barré ^{b,c} , synkopa, kraniální neuropatie, otok mozku, periferní neuropatie, ataxie, třes, myoklonus, dysarthrie
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, bolesti oka
Méně časté	uveitida ^c , krvácení do sklivce, iritida ^c , snížená zraková ostrost, pocit cizího tělesa v očích, konjunktivitida
Srdeční poruchy	
Méně časté	arytmie, fibrilace síní
Cévní poruchy	
Časté	hypotenze, zčervenání, návaly horka
Méně časté	vaskulitida, angiopatie ^b , periferní ischemie, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	dušnost, kašel
Méně časté	respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně ^b , infiltrace plic, plicní otok, pneumonitida, alergická rhinitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem ^c , zvracení, nevolnost
Časté	gastrointestinální krvácení, kolitida ^{b,c} , zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, bolesti břicha
Méně časté	gastrointestinální perforace ^{b,c} , perforace tlustého střeva ^{b,c} , perforace střeva ^{b,c} , peritonitida ^b , pankreatitida, enterokolitida, žaludeční vřed, vřed tlustého střeva, esofagitida, ileus ^d
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	abnormální jaterní funkce
Méně časté	selhání jater ^{b,c} , hepatitida, hepatomegalie, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^c , pruritus ^c

Časté	dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, alopecie, noční pocení, suchá kůže
Méně časté	toxická epidermální nekrolýza ^{b,c} , leukocytoklastická vaskulitida, kožní exfoliace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové spasmy
Méně časté	polymyalgia rheumatica, artritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	renální selhání ^b , glomerulonefritida ^c , renální tubulární acidóza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, reakce v místě injekce, pyrexie
Časté	třesavka, asténie, otok, bolest
Méně časté	multiorgánové selhání ^{b,c} , reakce související s infuzí
Vyšetření	
Časté	zvýšená hladina alanin aminotransferázy ^c , zvýšená hladina aspartát aminotransferázy ^c , zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti
Méně časté	abnormální jaterní testy, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi, snížená hladina kortisolu v krvi, snížená hladina kortikotropinu v krvi, zvýšená hladina lipázy ^c , zvýšená hladina krevní amylázy ^c , snížená hladina testosteronu v krvi

- a Frekvence jsou založeny na datech shromážděných z 9 klinických studií hodnotících účinek dávky 3 mg/kg přípravku YERVOY u melanomu.
- b Včetně smrtelných následků
- c Další informace o těchto potenciálních nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a v bodě 4.4. Údaje uvedené v těchto bodech primárně odrážejí zkušenosti ze studie fáze 3, MDX010-20.
- d Hlášeno v nedávných studiích provedených mimo dokončené klinické studie s melanomem.

Další nežádoucí účinky neuvedené v tabulce 2 byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali jiné dávky (buď < nebo > 3 mg/kg) přípravku YERVOY v klinických studiích s melanomem. Tyto další nežádoucí účinky se objevily s frekvencí <1%: meningismus, myokarditida, kardiomyopatie, autoimunní hepatitida, erythema multiforme, autoimunní nefritida, příznaky podobné myastenia gravis, autoimunní thyroditida, hyperpituitarismus, sekundární adrenokortikální insuficience, hypoparathyreóza, thyroditida, episkleritida, blefaritida, otok oka, skleritida, temporální artritida, Raynaudův fenomén, proktitida, palmární-plantární erythrodyseestetický syndrom, psoriáza, hematurie, proteinurie, snížení hladiny tyreostimulačního hormonu v krvi, snížená hladina gonadotropinu v krvi, snížená hladina thyroxinu, leukopénie a polycytémie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

S výjimkou, kde je uvedeno jinak, pocházejí data pro následující vybrané nežádoucí účinky od pacientů, kteří dostávali buď monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg (n=131) nebo přípravek YERVOY 3 mg/kg v kombinaci s gp100 (n=380) ve studii fáze 3 u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu (MDX010-20, viz bod 5.1). Pokyny pro léčbu těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

Přípravek YERVOY je spojen se závažnými imunitně podmíněnými gastrointestinálními nežádoucími účinky. Úmrtnost v důsledku gastrointestinální perforace byla udávána u <1% pacientů, kteří dostávali přípravek YERVOY 3 mg/kg v kombinaci s gp100.

Ve skupině s monoterapií přípravkem YERVOY 3 mg/kg byl hlášen průjem a kolitida jakékoliv závažnosti u 27 %, resp. 8 %. Frekvence závažného průjmu (stupeň 3 nebo 4) a závažné kolitidy (stupeň 3 nebo 4) byla 5 %. Střední čas do vzniku závažných nebo fatálních (stupeň 3 až 5) imunitně podmíněných gastrointestinálních nežádoucích účinků byl 8 týdnů (rozmezí 5 až 13 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu ve většině případů

(90 %) s mediánem času od začátku do ústupu (definováno jako zlepšení na mírný stupeň [stupeň 1] nebo méně nebo na závažnost jako na začátku) 4 týdny (rozmezí 0,6 až 22 týdnů). V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice, s ulcerací nebo bez ní, a s lymfocytární a neurotrofilní infiltrací.

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Přípravek YERVOY je spojen se závažnou imunitně podmíněnou hepatotoxicitou. Fatální jaterní selhání bylo hlášeno u <1% pacientů, kteří dostávali přípravek YERVOY 3 mg/kg v monoterapii.

Zvýšení hladiny AST a ALT jakékoliv závažnosti bylo hlášeno u 1 %, resp. 2 % pacientů. Nevyskytly se žádné zprávy o závažném zvýšení (stupeň 3 nebo 4) hladiny AST nebo ALT. Čas do vzniku střední až těžké nebo fatální (stupeň 2 až 5) imunitně podmíněné hepatotoxicity se pohyboval od 3 do 9 týdnů od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu byl čas do ústupu od 0,7 do 2 týdnů. V klinických studiích ukázaly biopsie jater u pacientů, kteří měli imunitně podmíněnou hepatotoxicitu, známky akutního zánětu (neutrofilů, lymfocytů a makrofágů).

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Přípravek YERVOY je spojen se závažnými kožními nežádoucími účinky, které mohou být imunitně podmíněné. Fatální toxická epidermální nekrolýza byla hlášena u < 1 % pacientů, kteří dostávali přípravek YERVOY v kombinaci s gp100 (viz bod 5.1).

U monoterapie přípravkem YERVOY 3 mg/kg byla hlášena vyrážka a pruritus jakékoliv závažnosti u 27 % pacientů. Vyrážka způsobená přípravkem YERVOY byla převážně mírná (stupeň 1) nebo středně těžká (stupeň 2) a odpovídala na symptomatickou terapii. Medián času do vzniku středně těžkých až těžkých nebo fatálních (stupeň 2 až 5) kožních nežádoucích účinků byl 3 týdny od začátku léčby (rozmezí 0,9 až 16 týdnů). Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu u většiny případů (87 %), s mediánem času od vzniku do ústupu 5 týdnů (rozmezí 0,6 až 29 týdnů).

Imunitně podmíněné neurologické nežádoucí účinky

Přípravek YERVOY je spojen se závažnými imunitně podmíněnými neurologickými nežádoucími účinky. Fatální syndrom Guillain-Barré byl hlášen u < 1 % pacientů, kteří dostávali přípravek YERVOY 3 mg/kg v kombinaci s gp100. Příznaky podobné myasthenia gravis byly také hlášeny u < 1 % pacientů, kteří dostávali v klinických studiích vyšší dávky přípravku YERVOY.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Ve skupině monoterapie přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg byl hlášen hypopituitarismus jakékoliv závažnosti u 4 % pacientů. Nedostatečnost nadledvin, hypertyreóza a hypotyreóza jakékoliv závažnosti byly hlášeny u 2 % pacientů. Frekvence závažného hypopituitarismu (stupeň 3 nebo 4) byla hlášena u 3 % pacientů. Nevyskytly se žádné zprávy o závažných nebo velmi závažných případech (stupeň 3 nebo 4) insuficience nadledvinek, hypertyreóze nebo hypotyreóze. Čas do vzniku střední až velmi těžké (stupeň 2 až 4) imunitně podmíněná endokrinopatie je v rozmezí od 7 do asi 20 týdnů od začátku léčby. Imunitně podmíněná endokrinopatie pozorovaná v klinických studiích byla obecně kontrolována hormonální substituční terapií.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující další nežádoucí reakce s podezřením na imunitní podmíněnost byly hlášeny u < 2 % pacientů léčených v monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg: uveitida, eosinofilie, zvýšení hladiny lipázy a glomerulonefritida. Dále byly u pacientů léčených přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg v kombinaci s peptidovou vakcínou gp100 hlášeny případy iritidy, hemolytické anemie, zvýšení amylázy, multiorganové selhání a pneumonitida.

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka přípravku YERVOY nebyla stanovena. V klinických studiích dostávali pacienti až 20 mg/kg bez zjevných toxických účinků.

V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky
ATC kód: L01XC11.

Mechanismus účinku

Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je negativní regulátor aktivace T-buněk. Ipilimumab je T-buněčný potenciátor, který specificky blokuje inhibiční signál CTLA-4, což vyvolává aktivaci T-buněk, proliferaci a lymfocytární infiltraci do nádorů, vedoucí k usmrcení nádorových buněk. Mechanismus účinku ipilimumabu je nepřímý, prostřednictvím zvýšené T-buněčné imunitní odpovědi.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s melanomem, kteří dostávali přípravek YERVOY, se střední absolutní počet lymfocytů v periferní krvi (ALC) zvýšil během indukčního dávkovacího období. Ve studiích fáze 2 bylo toto zvýšení závislé na dávce. Ve studii MDX010-20 (viz bod 5.1) zvýšil přípravek YERVOY v dávce 3 mg/kg s gp100 nebo bez ní hodnotu ALC během indukčního dávkovacího období, ale žádná významná změna v ALC nebyla pozorována v kontrolní skupině pacientů, kteří dostávali hodnocenou peptidovou vakcínu gp100.

V periferní krvi pacientů s melanomem bylo pozorováno průměrné zvýšení v procentu aktivovaných HLA-DR+ CD4+ a CD8+ T buněk po léčbě přípravkem YERVOY, které je v souladu s mechanismem účinku. Průměrné zvýšení procenta centrálních paměťových (CCR7+ CD45RA-) CD4+ a CD8+ T buněk a menší, ale významné zvýšení procenta efektorových paměťových (CCR7-CD45RA-) CD8+ T buněk bylo také pozorováno po léčbě přípravkem YERVOY.

Imunogenicita

U méně než 2 % pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali přípravek YERVOY v klinických studiích fáze 2 a 3, došlo ke vzniku protilátek proti ipilimumabu. U žádného nedošlo k přecitlivělosti související s infuzí nebo periinfuzní hypersenzitivitě ani k anafylaktickým reakcím. Neutralizační protilátky proti přípravku ipilimumab nebyly detekovány. Celkově nebylo pozorováno žádné spojení mezi vznikem protilátek a nežádoucích účinků.

Klinické studie

Účinnost přípravku YERVOY v doporučené dávce 3 mg/kg u pacientů s předléčeným pokročilým (neresekovatelného nebo metastazujícím) melanomem byla hodnocena ve studii fáze 3 (MDX010-20). Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS, aktivními mozgovými metastázami, virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), hepatitidou B a hepatitidou C nebyli zařazeni do pilotní klinické studie. Klinické studie vyloučily pacienty s výkonnostním stavem ECOG > 1 a slizničním melanomem. Pacienti bez jaterních metastáz, kteří měli výchozí AST > 2,5x HHN, pacienti s jaterními metastázami, kteří měli výchozí AST > 5 x HHN, a pacienti s výchozím celkovým bilirubinem ≥ 3 x HHN byli také vyřazeni.

Pro bližší informace o pacientech s autoimunitním onemocněním v anamnéze viz bod 4.4.

MDX010-20

Dvojitě zaslepená studie fáze 3 zahrnovala pacienty s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, kteří byli dříve léčeni režimy obsahujícími jedno a více z následujících: IL-2, dacarbazin, temozolomid, fotemustin nebo karboplatina. Pacienti byli randomizováni v poměru

3:1:1 k podání přípravku YERVOY 3mg/kg + hodnocenou peptidovou vakcínu gp100 (gp100), monoterapii přípravkem YERVOY v dávce 3 mg/kg nebo pro samotný gp100. Všichni pacienti byli typu HLA-A2*0201. Tento HLA typ podporuje imunitní prezentaci gp100. Pacienti dostávali přípravek YERVOY každé 3 týdny celkem 4 dávky dle tolerance (indukční terapie). Pacienti se zjevnou nádorovou zátěží zvyšující se před dokončením indukčního období pokračovali v indukční terapii dle tolerance, pokud měli adekvátní výkonnostní status. Hodnocení odpovědi nádoru na přípravek YERVOY bylo provedeno po dokončení indukční terapie.

Další léčba přípravkem YERVOY (reindukční terapie) byla nabízena těm, u nichž došlo k vývoji PD po úvodní klinické odpovědi (PR nebo CR) nebo po SD (dle modifikovaných kritérií WHO) > 3měsíce od prvního hodnocení nádoru. Primární koncový parametr byl celkové přežití (OS) ve skupině s přípravkem YERVOY + gp100 vs. skupina gp100. Klíčové sekundární koncové parametry byly OS ve skupině s přípravkem YERVOY+ gp100 vs. skupina s monoterapií přípravkem YERVOY a ve skupině s monoterapií přípravkem YERVOY vs. skupina s gp100. Další sekundární cíle studie zahrnovaly nejlepší celkovou odpověď (BORR) do týdne 24 a trvání odpovědi.

Celkem bylo randomizováno 676 pacientů: 137 do skupiny s monoterapií přípravkem YERVOY, 403 do skupiny s přípravkem YERVOY + gp100 a 136 do skupiny gp100 samostatně. Většina obdržela všechny 4 dávky během indukce. Třicet dva pacientů dostávalo reindukční dávku: 8 ve skupině monoterapie přípravku YERVOY, 23 ve skupině přípravku YERVOY + gp100 a 1z skupiny gp100. Trvání sledování bylo maximálně 55 měsíců. Výchozí charakteristiky byly mezi skupinami dobře vyvážené. Medián věku byl 57 let. Většina (71–73 %) pacientů měla M1c stádium choroby a 37–40 % pacientů mělo zvýšenou hladinu LDH na začátku. Celkem 77 pacientů mělo anamnézu dříve léčených mozkových metastáz.

Režimy obsahující přípravek YERVOY ukázaly statisticky významnou výhodu nad kontrolní skupinou s gp100 v OS. Poměr rizika (HR) pro srovnání OS mezi monoterapií přípravkem YERVOY a gp100 byl 0,66 (95 % IS:0,51, 0,87; p=0,0026).

Analýzou podskupin se prokázalo, že sledovaný přínos terapie pro celkového přežití (OS) byl shodný ve většině podskupin pacientů (M [metastázy]-stadium, předchozí interleukin-2, výchozí hladina laktát dehydrogenázy, věk a pohlaví). U žen starších 50 let však byla data podporující přínos terapie přípravkem YERVOY pro celkového přežití omezena. Účinnost přípravku YERVOY u žen starších 50 let proto není jistá. Protože analýza podskupin zahrnovala pouze nízký počet pacientů, nemohou být z těchto dat vyvozeny žádné definitivní závěry.

Medián a odhadované hodnoty celkového přežití v 1 roce a ve 2 letech jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3:		Celkové přežití v MDX010-20	
		YERVOY n= 137	gp100^a n= 136
Medián IS)	měsíce (95 % IS)	10 měsíců (8,0, 13,8)	6 měsíců (5,5, 8,7)
OS v 1 roce	% (95 % IS)	46 % (37,0, 54,1)	25 % (18,1, 32,9)
OS v 2. roce	% (95 % IS)	24 % (16,0, 31,5)	14 % (8,0, 20,0)

^a Peptidová vakcína gp100 je experimentální kontrola.

Ve skupině monoterapie přípravkem YERVOY 3 mg/kg byl medián celkového přežití 22 měsíců a 8 měsíců pro pacienty s SD, resp. pacienty s PD. V době této analýzy nebyly mediány dosaženy u pacientů s CR nebo PR.

Pro pacienty, kteří vyžadovali reindukční terapii, byl BORR 38 % (3/8 pacientů) ve skupině s monoterapií přípravkem YERVOY a 0 % ve skupině s gp100. Míra kontroly choroby (DCR, definovaná jako CR+PR+SD) byla 75 % (6/8 pacientů) a 0 %. Protože počet pacientů v těchto analýzách byl omezený, nelze vyvodit žádné definitivní závěry o účinnosti reindukční terapie přípravku YERVOY.

Rozvoj či udržení klinické aktivity při léčbě přípravkem YERVOY byly podobné při použití systémových kortikosteroidů, nebo bez nich.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem YERVOY u všech podskupin pediatrické populace s melanomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ipilimumabu byla hodnocena u 498 pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali indukční dávky v rozmezí od 0,3 do 10 mg/kg podávané jednou za 3 týdny, celkem 4 dávky. Bylo zjištěno, že C_{max} , C_{min} a AUC ipilimumabu je proporcionální ve vyšetřovaném dávkovém rozmezí. Při opakovaném podávání přípravku YERVOY každé 3 týdny bylo zjištěno, že se clearance s časem nemění, a byla pozorována minimální systémová akumulace jak dokládá akumulací index 1,5násobek nebo méně pro C_{max} , C_{min} a AUC. Ustálený stav ipilimumabu byl dosažen třetí dávkou podanou jednou za 3 týdny. Na základě populační farmakokinetické analýzy byly získány následující farmakokinetické parametry pro ipilimumab: střední (SD) terminální poločas je 15 (4,62) dnů, geometrický průměr systémové clearance 15,3 ml/hod s procentuálním variačním koeficientem (VK%) 38,5 % a geometrickým průměrem distribučního objemu v ustáleném stavu 7,22 l s VK% 10,5 %. Průměrná (\pm SD) minimální sérová koncentrace ipilimumabu dosažená v ustáleném stavu s indukčním režimem 3 mg/kg byla 21,8 μ g/ml (\pm 11,2).

Clearance ipilimumabu se zvyšovala se zvyšující se tělesnou hmotností a zvyšující se hladinou laktát dehydrogenázy (LDH) na začátku, nicméně žádná úprava dávky nebyla nutná pro zvýšené hladiny LDH nebo tělesnou hmotnost po podání na základě mg/kg. Clearance nebyla ovlivněna věkem (rozmezí 26–86 let), pohlavím, jaterní funkcí (měřeno pomocí albuminu a alkalické fosfatázy), současným použitím budesonidu, renální funkcí (odhadovaná GFR 22 ml/min nebo vyšší), výkonnostním stavem, HLA-A2*0201 stavem a předcházejícím použitím systémové protinádorové léčby. Vliv rasy nebyl vyšetřován, protože nebyly k dispozici dostatečné údaje u jiných etnických skupin než bělochů. Nebyly provedeny žádné kontrolované studie hodnotící farmakokinetiku ipilimumabu v pediatrické populaci ani u pacientů s jaterní a renální poruchou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity intravenózní opakované dávky u opic byl ipilimumab obvykle dobře tolerován. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky byly pozorovány vzácně (~3 %) a zahrnovaly kolitidu (která vedla v jedno úmrtí), dermatitidu a infuzní reakce (možná v důsledku akutního uvolnění cytokinů v důsledku rychlé injekce). Snížení hmotnosti štítné žlázy a varlat bylo pozorováno v jedné studii bez doprovodných histopatologických nálezů, klinický význam těchto zjištění není znám.

Studie hodnotící možné mutagenní a kancerogenní účinky ipilimumabu nebyly provedeny. Studie fertility nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tris hydrochlorid (2-amin-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochlorid)

Chlorid sodný

Mannitol (E421)

Kyselina pentetová (diethylenetriaminpentaoctová kyselina)

Polysorbát 80

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky

Po otevření:

Infuzní roztok: Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek po otevření okamžitě aplikován infuzí nebo zředěn. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím nezředěného nebo zředěného koncentrátu (mezi 1 a 4 mg/ml) byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a 2 až 8 °C. Pokud se nepoužije okamžitě, je možné infuzní roztok uchovávat (nezředěný nebo zředěný) po dobu maximálně 24 hodin v chladničce (2 až 8 °C) nebo při pokojové teplotě (20 až 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání otevřeného nebo naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 ml sterilního koncentrátu v injekční lahvičce (sklo typu I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a odklápěcím uzávěrem (aluminium). Velikost balení: 1.

40 ml sterilního koncentrátu v injekční lahvičce (sklo typu I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a odklápěcím uzávěrem (aluminium). Velikost balení: 1.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu by měl provádět vyškolený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

Výpočet dávky:

Předepsaná dávka pro pacienta je uváděna v mg/kg. Na základě této předepsané dávky vypočtete celkovou dávku, která se má podat. Může být nutná více než jedna lahvička koncentrátu YERVOY pro podání celkové dávky pacientovi.

- Jedna lahvička o objemu 10 ml s koncentrátem YERVOY poskytuje 50 mg ipilimumabu. Jedna lahvička o objemu 40 ml poskytuje 200 mg ipilimumabu.
- Celková dávka ipilimumabu v mg = hmotnost pacienta v kg x předepsaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentrátu přípravku YERVOY pro přípravu dávky (ml) = celková dávka v mg dělená 5 (síla koncentrátu přípravku YERVOY je 5 mg/ml).

Příprava infuze:

Dávejte pozor na to, abyste zajistili aseptické zacházení při přípravě infuze. Infuze by se měla připravit v laminárním proudění nebo bezpečnostním boxu pomocí standardních opatření pro bezpečné zacházení s nitrožilními látkami.

Přípravek YERVOY může být používán pro intravenózní podání buď:

- bez zředění po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky, nebo

- po naředění až do 5násobku původního objemu koncentrátu (až 4 části ředící látky do 1 části koncentrátu). Finální koncentrace by měla být v rozmezí od 1 do 4 mg/ml. Pro rozředění koncentrátu YERVOY můžete používat buď:
 - injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo
 - injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5 %).

KROK 1

- Nechejte odpovídající počet lahviček přípravku YERVOY stát při pokojové teplotě po dobu asi 5 minut.
- Zkontrolujte koncentrát přípravku YERVOY, zda nejsou přítomné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Koncentrát přípravku YERVOY je čirá až lehce zkalená, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat světlé (několik) částice. Nepoužívejte jej, pokud je přítomno neobvyklé množství částic a jsou známky změny barvy.
- Odeberte požadovaný objem koncentrátu YERVOY pomocí odpovídající sterilní stříkačky.

KROK 2

- Přeneste koncentrát do sterilní vyprázdněné skleněné lahvičky nebo i.v. vaku (z PVC nebo z jiného materiálu).
- Pokud je to vhodné, nařeďte požadovaný objem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Jemně infuzi promíchejte manuálním otáčením.

Podání:

Infuze přípravku YERVOY se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Podávejte infuzi přípravku YERVOY nitrožilně **po dobu 90 minut**.

Infuze přípravku YERVOY by se neměla podat současně ve stejné nitrožilní lince s jinými látkami. Pro infuzi používejte samostatnou infuzní linku.

Používejte infuzní set a sériový sterilní apyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2 μm až 1,2 μm).

Infuze přípravku YERVOY je kompatibilní s

- PVC infuzními sety a
- polyethersulfonovými (0,2 μm až 1,2 μm) a nylonovými sériovými filtry (0,2 μm).

Na konci infuze propláchněte linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
 Uxbridge Business Park Para
 Sanderson Road
 Uxbridge UB8 1DH
 Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.