

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.

Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.

Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4 (IgG1 κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmol sodu, co odpowiada 2,30 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub białozółty płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząsteczki, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

YERVOY jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz Tabele 1A, 1B oraz punkt 4.4).

Zaprzestanie leczenia lub pominięcie dawek

Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać pominięcia dawki lub zaprzestania leczenia produktem YERVOY, włączenia ogólnego podawania dużych dawek kortykosteroidów lub, w niektórych przypadkach, podania innego produktu immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego. Nie wolno podawać dawek pominiętych z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia lub pominięcia dawek produktu ujętych w schemacie leczenia opisano w Tabelach 1A i 1B. Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1A Kiedy całkowicie zaprzestać podawania produktu YERVOY	
YERVOY należy całkowicie odstawić u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi. Leczenie tych działań niepożądanych, w przypadku dowiedzonego lub przypuszczalnego pochodzenia immunologicznego, może wymagać także podawania dużych dawek kortykosteroidów (szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4).	
<u>Ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane</u>	stopień NCI-CTCAE v3^a
Dotyczące żołądka i jelit: Ciężkie objawy (ból brzucha, ciężka biegunka lub istotna zmiana liczby stolców, krew w stolcu, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego)	▪ Biegunka lub zapalenie jelit stopnia 3. lub 4.
Dotyczące wątroby: Duży wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub bilirubiny całkowitej lub objawy hepatotoksyczności	▪ AspAT lub AlAT > 8 x GGN lub ▪ Bilirubina całkowita > 5 x GGN
Dotyczące skóry: Zagrażająca życiu wysypka skórna (w tym zespół Stevens-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka) lub ciężki uogólniony świąd wpływający na codzienne aktywności lub wymagający interwencji lekarskiej	▪ Wysypka stopnia 4. lub świąd stopnia 3.
Neurologiczne: Wystąpienie lub pogorszenie objawów ciężkiej neuropatii ruchowej lub czuciowej	▪ Neuropatia ruchowa lub czuciowa stopnia 3. lub 4.
Inne układy narządowe^b: (np. zapalenie nerek, zapalenie płuc, zapalenie trzustki, nieinfekcyjne zapalenie mięśnia sercowego)	▪ ≥ Zdarzenie pochodzenia immunologicznego stopnia 3.^c ▪ ≥ Zaburzenia oczne pochodzenia immunologicznego NIEODPOWIADAJĄCE na miejscowe leczenie immunosupresyjne, stopnia 2.

^a Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Każde inne działania niepożądane, które są związane lub podejrzewa się, że są związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o przerwaniu leczenia produktem YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.

^c Pacjenci z ciężką (stopnia 3. lub 4.) endokrynopatią kontrolowaną hormonalnym leczeniem zastępczym mogą być dalej leczeni.

GGN = górna granica normy

Tabela 1B		Kiedy pominąć wyznaczoną dawkę produktu YERVOY
Należy pominąć dawkę ^a produktu YERVOY u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania opisano w punkcie 4.4.		
Łagodne i umiarkowane działania niepożądane		Działanie
Dotyczące żołądka i jelit: Biegunka lub zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu, które albo nie poddają się kontroli terapeutycznej lub są przewlekłe (5-7 dni) lub nawracają		1. Pomijać dawkę do czasu zmniejszenia się nasilenia działania niepożądanego do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego). 2. Jeśli toksyczność ustąpi przed podaniem kolejnej zaplanowanej dawki, należy powrócić do zaplanowanego schematu dawkowania. 3. Jeśli toksyczność nie ustąpi przed kolejną zaplanowaną dawką, należy pomijać dawki aż do ustąpienia działania toksycznego; wówczas powrócić do zaplanowanego schematu dawkowania. 4. Odstawić YERVOY, jeśli nasilenie działania toksycznego nie zmniejszy się do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego).
Dotyczące wątroby: Umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferazy (AspAT lub AlAT > 5 do ≤ 8 x GGN) lub stężenia bilirubiny całkowitej (> 3 do ≤ 5 x GGN)		
Dotyczące skóry: Umiarkowana lub ciężka (stopnia 3.) ^b wysypka skórna lub dotyczący całego ciała/nasilony świąd, niezależnie od jego etiologii		
Dotyczące układu dokrewnego: Ciężkie działania niepożądane dotyczące gruczołów dokrewnych, np. zapalenie przysadki mózgowej lub zapalenie tarczycy, które nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą hormonalnego leczenia zastępczego lub leczenia immunosupresyjnego w dużych dawkach		
Neurologiczne: Umiarkowana (stopnia 2.) ^b niejasna diagnostycznie neuropatia ruchowa, osłabienie mięśniowe lub neuropatia czuciowa (trwająca dłużej niż 4 dni)		
Inne działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu ^c		

^a Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu YERVOY. Nie wolno podawać dawek pominiętych z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

^b Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Każde inne działania niepożądane dotyczące układów narządowych, które uważa się za związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o pominięciu dawki wyznaczonej dawki produktu YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.

GGN = górna granica normy

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego YERVOY u dzieci poniżej 18. roku życia. Brak dostępnych danych. Produktu leczniczego YERVOY nie należy stosować u dzieci poniżej 18. roku życia.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. U pacjentów z aktywnością aminotransferaz $\geq 5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny $> 3 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia, produkt YERVOY należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Zalecany czas trwania wlewu wynosi 90 minut.

YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml.

Produktu YERVOY nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Instrukcja dotycząca obchodzenia się z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

YERVOY jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Choć większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu YERVOY. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z produktem YERVOY. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu.

W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych. Specyficzne dla produktu YERVOY wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano poniżej.

Objawy pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego

Podanie produktu YERVOY wiąże się z występowaniem ciężkich objawów pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu 3. fazy zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010-20, patrz punkt 5.1), mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopień 3.-5.) działań

pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu badania wytycznych postępowania, w większości przypadków (90%) nastąpiła poprawa (definiowana jako powrót do stanu łagodnego [stopień 1.] lub łżejszego, lub do stanu przed rozpoczęciem leczenia), przy czym mediana czasu od wystąpienia objawów do uzyskania poprawy wynosiła 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). U pacjentów należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego lub perforacji przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny może obejmować biegunkę, zwiększoną częstość wypróżnień, ból brzucha lub obecność krwi w kale, z lub bez gorączki. Biegunka lub zapalenie jelita grubego, które wystąpiły po podaniu produktu YERVOY, należy jak najszybciej zdiagnozować, aby wykluczyć etiologię zakaźną lub inną. W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego opierają się na nasileniu objawów (zgodnie z klasyfikacją stopnia ciężkości wg NCI-CTCAE v3). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną (stopnia 1. lub 2.) biegunką (lub zwiększeniem liczby wypróżnień do 6 na dobę) lub podejrzanym łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem jelita grubego (np. ból brzucha lub obecność krwi w stolcu) mogą kontynuować przyjmowanie produktu YERVOY. Zalecane jest leczenie objawowe (np. loperamid, uzupełnianie płynów) i ścisłe monitorowanie. Jeśli łagodne lub umiarkowane objawy nawracają lub utrzymują się przez 5-7 dni, zaplanowaną dawkę YERVOY należy pominąć i zaleca się włączenie leczenia kortykosteroidami (np. prednizon 1 mg/kg mc. doustnie raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy). Jeśli objawy ulegną złagodzeniu do stopnia 0.-1. lub powrócą do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia, można wznowić podawanie produktu YERVOY wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) biegunką lub zapaleniem jelita grubego (patrz punkt 4.2) i zaleca się natychmiastowe dożylnie podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach. (W badaniach klinicznych stosowano metyldprednizolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę). Gdy biegunka oraz inne objawy zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. W badaniach klinicznych szybkie zmniejszanie dawki (w okresie < 1 miesiąca) powodowało u niektórych pacjentów nawrót biegunki lub zapalenia jelita grubego. Pacjentów należy badać czy nie doszło do perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenia otrzewnej. Doświadczenie z badań klinicznych, dotyczących postępowania w opornej na steroidy biegunce i zapaleniu jelita grubego jest ograniczone. Można jednak rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych, przy braku przeciwwskazań, podawano pojedynczą dawkę infliksymabu 5 mg/kg mc. Infliksymabu nie należy stosować w przypadku podejrzenia perforacji przewodu pokarmowego lub posocznicy (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego infliksymabu).

Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY jest związane z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki prowadzącej do zgonu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.-5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu zaleceń okres do ustąpienia objawów wynosił od 0,7 do 2 tygodni.

Przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny, gdyż zmiany wyników badań laboratoryjnych mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2). Wzrost wartości wskaźników

określających czynność wątroby może wystąpić bez objawów klinicznych. W celu wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia wątroby, w tym wskutek infekcji, progresji choroby podstawowej lub działania leków, a także w celu monitorowania objawów, aż do ich ustąpienia należy oznaczać aktywność AspAT, AlAT i stężenie bilirubiny całkowitej. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi).

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością AspAT lub AlAT w zakresie od > 5 do $\leq 8 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej w zakresie od > 3 do $\leq 5 \times$ GGN, które budzi podejrzenie, że jest związane ze stosowaniem produktu YERVOY, należy pominąć zaplanowaną dawkę produktu YERVOY, a wskaźniki czynności wątroby monitorować aż do ustąpienia nieprawidłowości. Po polepszeniu wskaźników czynności wątroby (AspAT i AlAT $\leq 5 \times$ GGN, a bilirubina całkowita $\leq 3 \times$ GGN), podawanie produktu YERVOY można wznowić wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zwiększoną aktywnością AspAT lub AlAT $> 8 \times$ GGN, która budzi podejrzenie, że jest związana ze stosowaniem produktu YERVOY, należy zaprzestać leczenia na stałe (patrz punkt 4.2) i zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie ogólnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów podawanych dożylnie (np. metylprednizolonem 2 mg/kg mc. na dobę lub równoważnym produktem leczniczym). U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie podwyższonych wskaźników czynności wątroby aż do ich normalizacji. Gdy objawy ustąpią, a podwyższone wskaźniki czynności wątroby ulegną normalizacji, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca. Wzrost wartości wskaźników czynności wątroby w czasie zmniejszania dawki steroidów można opanować zwiększając dawkę i spowalniając szybkość zmniejszania dawki.

W przypadku pacjentów z istotnym podwyższeniem wskaźników czynności wątroby, które jest odporne na leczenie kortykosteroidami, można rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami oraz ze wzrostem wskaźników czynności wątroby w czasie stopniowego zmniejszania dawki steroidów, który nie odpowiadał na zwiększenie dawki kortykosteroidów, stosowano mykofenolan mofetylu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla mykofenolanu mofetylu).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (patrz punkt 4.8).

Wysypka i świąd indukowane przez YERVOY miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.-5.) działań niepożądanych wynosiła 3 tygodnie (0,9-16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu specyficznych dla protokołu wytycznych postępowania objawy ustępowały; mediana czasu od wystąpienia objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni).

Leczenie wysypki i świądu, indukowanych przez YERVOY, zależy od ich nasilenia. Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) mogą kontynuować leczenie produktem YERVOY, stosując leczenie objawowe (np. leki antyhistaminowe). Przy łagodnej lub umiarkowanej wysypce lub świądzie, które trwają przez 1-2 tygodnie i nie ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów miejscowo, należy rozpocząć doustne leczenie kortykosteroidami (np. prednizon w dawce 1 mg/kg mc. raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy).

W przypadku pacjentów z ciężkimi (stopnia 3.) działaniami niepożądanymi ze strony skóry, należy pominąć zaplanowaną dawkę produktu YERVOY. Jeśli początkowe objawy ulegną złagodzeniu (do stopnia 1.) lub ustąpią, leczenie produktem YERVOY można wznowić wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych, nie należy podawać (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać leczenia produktem YERVOY u pacjentów z bardzo ciężką (stopnia 4.) wysypką lub ciężkim (stopnia 3.) świądem (patrz punkt 4.2) i natychmiast rozpocząć ogólne, dożylnie podanie kortykosteroidów w dużych dawkach (np. metylprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę). Gdy wysypka lub świąd zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca.

Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zespołu Guillain-Barré, które prowadziły do zgonu (patrz punkt 4.8). Zgłaszano także występowanie objawów przypominających miastenię. U pacjentów może wystąpić osłabienie mięśniowe oraz neuropatia czuciowa.

Należy przeanalizować przypadki niemożliwej do wyjaśnienia neuropatii ruchowej, osłabienia mięśniowego lub neuropatii czuciowej trwającej > 4 dni oraz wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, infekcje, zespoły metaboliczne oraz objawy polekowe. U pacjentów z umiarkowaną (stopnia 2.) neuropatią ruchową (z elementem czuciowym lub bez elementu czuciowego), prawdopodobnie związaną ze stosowaniem produktu YERVOY, należy pominąć zaplanowaną dawkę. Jeśli nasilenie objawów neurologicznych powróci do stanu sprzed leczenia, u pacjenta można wznowić podawanie produktu YERVOY wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią czuciową o dowiedzionym lub podejrzanym związku ze stosowaniem produktu YERVOY (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy leczyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania z neuropatią czuciową oraz natychmiast rozpocząć dożylnie podanie kortykosteroidów (np. metylprednizolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę).

Należy zwrócić uwagę na postępujące objawy neuropatii ruchowej i zastosować odpowiednie leczenie. Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią ruchową, niezależnie od jej przyczyny (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY może powodować stan zapalny narządów wydzielania wewnętrznego, szczególnie niedoczynność podwzgórza, przysadki mózgowej, niewydolność nadnerczy oraz niedoczynność tarczycy, a pacjenci mogą prezentować objawy niespecyficzne, które mogą przypominać inne stany patologiczne, np. przerzuty do mózgu lub inne choroby. Najczęstszym obrazem klinicznym są bóle głowy i zmęczenie. Mogą wystąpić także zaburzenia pola widzenia, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz zmniejszenie ciśnienia. Należy wykluczyć przełom nadnerczowy jako przyczynę objawów występujących u pacjenta. Doświadczenie kliniczne dotyczące endokrynopatii związanej ze stosowaniem produktu YERVOY jest ograniczone.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.-4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się kontroli za pomocą leczenia immunosupresyjnego i hormonalnego leczenia zastępczego.

W przypadku wystąpienia objawów przełomu nadnerczowego, np. ciężkiego odwodnienia, niedociśnienia lub wstrząsu zaleca się jak najszybsze dożylnie podanie kortykosteroidów oraz należy ocenić czy pacjent nie ma sepsy lub zakażenia. Jeżeli obecne są objawy niewydolności nadnerczy, ale pacjent nie jest w przełomie nadnerczowym, należy rozważyć wykonanie dalszych badań, w tym laboratoryjnych i obrazowych. Ocena badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych może być wykonana zanim rozpocznie się leczenie kortykosteroidami. W przypadku nieprawidłowych wyników badań obrazowych przysadki mózgowej lub badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych, zaleca się krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami w dużej dawce (np. deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin lub równoważny produkt leczniczy), w celu leczenia stanu zapalnego danego narządu, zaś zaplanowaną dawkę produktu YERVOY należy pominąć (patrz punkt 4.2). Obecnie nie wiadomo, czy podawanie kortykosteroidów leczy dysfunkcję narządu dokrewnego. Należy także włączyć odpowiednie hormonalne leczenie zastępcze. Konieczne może być długoterminowe hormonalne leczenie zastępcze.

Gdy objawy lub zaburzenia wyników badań laboratoryjnych zostaną opanowane, a stan ogólny pacjenta ulegnie poprawie można wznowić podawanie produktu YERVOY, a po ocenie stanu klinicznego rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 miesiąc.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20 zgłaszano następujące działania niepożądane o możliwym pochodzeniu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych. Ponadto u pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. + szczepionką peptydową gp100 w badaniu MDX010-20 (patrz punkt 4.8) zgłaszano zapalenie tęczówki, anemię hemolityczną, wzrost aktywności amylazy, niewydolność wielonarządową oraz zapalenie płuc.

Jeśli działania te będą miały ciężkie nasilenie (stopnia 3. lub 4.), mogą wymagać natychmiastowego leczenia kortykosteroidami w dużych dawkach i zaprzestania podawania produktu YERVOY (patrz punkt 4.2). W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki lub zapalenia nadtwardówki, związanych z leczeniem produktem YERVOY, należy rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.

Specjalne populacje

Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego i czynnymi przerzutami do mózgu nie włączano do głównego badania klinicznego (patrz punkt 5.1).

Reakcja na podanie wlewu

W badaniach klinicznych zgłaszano izolowane przypadki ciężkich reakcji na wlew. W przypadku ciężkiej reakcji na wlew, infuzję produktu YERVOY należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi reakcjami na wlew mogą otrzymywać YERVOY pod starannym nadzorem. Można rozważyć podanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych jako premedykacji.

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi

W badaniach klinicznych nie badano pacjentów, którzy w wywiadzie podawali choroby autoimmunologiczne (inne niż bielactwo i odpowiednio kontrolowane niedobory endokrynologiczne, takie jak hypotyroidyzm), w tym wymagające ogólnego leczenia immunosupresyjnego z powodu wcześniej rozpoznanej aktywnej choroby autoimmunologicznej lub jako leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu narządu. Ipilimumab jest produktem nasilającym aktywność limfocytów T, które umożliwiają odpowiedź immunologiczną (patrz punkt 5.1) i może wpływać na leczenie immunosupresyjne, powodując zaostrzenie choroby podstawowej lub zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Stosowania produktu YERVOY należy unikać u pacjentów z ciężką chorobą

autoimmunologiczną, w której dalsza aktywacja układu immunologicznego mogłaby stanowić nieuchronne zagrożenie życia oraz stosować z zachowaniem ostrożności u innych pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, po dokładnym rozważeniu prawdopodobnego, indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści.

Pacjenci na diecie z kontrolowaną zawartością sodu

Każdy ml produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,30 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYPs) oraz inne enzymy metabolizujące leki i nie przypuszcza się, że będzie miał wpływ indukujący lub hamujący na CYPs oraz inne enzymy metabolizujące leki. Z tego powodu nie przewiduje się, żeby ipilimumab powodował interakcje farmakokinetyczne.

Inne rodzaje interakcji

Kortykosteroidy

Należy unikać stosowania ogólnego kortykosteroidów przed rozpoczęciem podawania produktu YERVOY z powodu ich potencjalnego wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność produktu YERVOY. Jednakże po włączeniu produktu Yervoy można stosować ogólnie kortykosteroidy oraz inne leki immunosupresyjne w leczeniu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wydaje się, że ogólne stosowanie kortykosteroidów po włączeniu produktu YERVOY nie zaburza jego skuteczności.

Leki zmniejszające krzepliwość

Wiadomo, że zastosowanie leków zmniejszających krzepliwość krwi zwiększa ryzyko krwotoków z przewodu pokarmowego. Ponieważ krwotoki z przewodu pokarmowego są działaniem niepożądanym związanym z produktem YERVOY (patrz punkt 4.8), pacjentów u których konieczne jest równoczesne stosowanie leczenia zmniejszającego krzepliwość należy dokładnie monitorować.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ipilimumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ludzkie IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. Możliwe zagrożenie dla rozwijającego się płodu spowodowane leczeniem jest nieznane. Yervoy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Stwierdzono, że bardzo niewielkie ilości ipilimumabu występują w mleku małp cynomolgus leczonych podczas ciąży. Nie wiadomo, czy ipilimumab przenika do mleka ludzkiego. Przenikanie immunoglobulin typu G (IgGs) do ludzkiego mleka jest niewielkie, a ich doustna biodostępność mała. Nie przypuszcza się, aby narażenie ogólne noworodka było duże i nie oczekuje się wpływu na karmionego piersią noworodka/dziecko. Jednakże, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu YERVOY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem YERVOY dla matki.

Płodność

Nie prowadzono badań oceniających wpływ ipilimumabu na płodność. Dlatego nie jest znany wpływ produktu YERVOY na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

YERVOY wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie (patrz punkt 4.8), pacjentom należy poradzić, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dopóki nie będą przekonani, że YERVOY nie będzie wywierał na nich niekorzystnego działania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

YERVOY podawano u > 3 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, (patrz punkt 5.1), pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4).

YERVOY najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania produktu YERVOY (patrz punkt 4.4, dotyczący postępowania z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego).

U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie produktem YERVOY przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych (n= 767) przedstawiono w Tabeli 2.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs) uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych. Odsetki chorych z irAEs u pacjentów z dodatnim HLA-A2*0201, którzy otrzymali YERVOY w badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych.

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. (n=767)^a	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	posocznica ^b , wstrząs septyczny ^b , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie uchyłków, zakażenie układu moczowego, zakażenie górnego odcinka układu oddechowego, zakażenie dolnego odcinka układu oddechowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	zespół paranowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość, limfopenia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna ^b , małopłytkowość, eozynofilia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność przysadki mózgowej ^c , niedoczynność tarczycy ^c
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^c , nadczynność tarczycy ^c , hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie, hipokaliemia
Niezbyt często	hiponatremia, zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	
Często	stan splątania
Niezbyt często	zmiany stanu umysłowego, depresja, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré ^{b,c} , omdlenie, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie, mioklonie, dyzartria
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, ból oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^c , krwawienie do ciała szklanego, zapalenie tęczówki ^c , zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	arytmia, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca
Niezbyt często	zapalenie naczyń, angiopatia ^b , niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, kaszel
Niezbyt często	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) ^b , nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc, alergiczny nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka ^c , wymioty, nudności
Często	krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit ^{b,c} , zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha
Niezbyt często	perforacja przewodu pokarmowego ^{b,c} , perforacja jelita grubego ^{b,c} , perforacja jelit ^{b,c} , zapalenie otrzewnej ^b , zapalenie trzustki, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód jelita grubego, zapalenie przełyku, niedrożność ^d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	nieprawidłowa czynność wątroby

Niezbyt często	niewydolność wątroby ^{b,c} , zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd ^c
Często	zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, łysienie, nocne poty, suchość skóry
Niezbyt często	toksyczna nekroliza naskórka ^{b,c} , leukoklastyczne zapalenie naczyń, łuszczenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból stawów, ból mięśni, bole mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśniowe
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	niewydolność nerek ^b , kłębuszkowe zapalenie nerek ^c , kwasica kanalikowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka
Często	dreszcze, astenia, obrzęki, ból
Niezbyt często	niewydolność wielonarządowa ^{b,c} , reakcja związana z podaniem wlewu
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^c , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej ^c , zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi (TSH), zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy ^c , zwiększenie aktywności amylazy we krwi ^c , zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi

^a Częstości ustalono na podstawie danych zebranych w 9 badaniach klinicznych produktu YERVOY stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka.

^b W tym zgon

^c Dodatkowe informacje o tych potencjalnie zapalnych działaniach niepożądanych znajdują się w punkcie "Opis wybranych działań niepożądanych" oraz w punkcie 4.4. Dane prezentowane w tych punktach zasadniczo odzwierciedlają doświadczenie z badania 3. fazy MDX010-20.

^d Zgłaszane w najnowszych badaniach, innych niż zakończone badania kliniczne dotyczące czerniaka.

Dodatkowe działania niepożądane, niewymienione w Tabeli 2, zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki (zarówno < jak i > 3 mg/kg mc.) produktu YERVOY w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka. Następujące dodatkowe reakcje występowały z częstością <1%: zespół podrażnieniowy – oponowy (meningismus), zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, rumień wielopostaciowy, autoimmunologiczne zapalenie nerek, objawy przypominające miastenie, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nadczynność przysadki mózgowej, wtórna niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przytarczyc, zapalenie tarczycy, zapalenie nadtwardówki, zapalenie powiek, obrzęk oka, zapalenie twardówki, zapalenie tętnicy skroniowej, objaw Raynauda, zapalenie odbytu, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, łuszczyca, hematuria, zmniejszenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) we krwi, białkomocz, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, zmniejszenie stężenia tyroksyny, leukopenia i policytomia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Z wyjątkiem zaznaczonych przypadków, dane dotyczące przedstawionych poniżej wybranych działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii (n=131) albo YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100 (n=380) w badaniu 3. fazy dotyczących zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010-20, patrz punkt 5.1). Wytyczne postępowania w przypadku wymienionych poniżej działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Działania pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego

Podawanie produktu YERVOY wiąże się z występowaniem ciężkich działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. Zgon w wyniku perforacji przewodu pokarmowego stwierdzono u <1% pacjentów otrzymujących YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100.

W grupie leczonej produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, biegunkę i zapalenie jelita grubego zgłaszano, odpowiednio, u 27% i 8% pacjentów. Częstość ciężkiej (stopnia 3. lub 4.) biegunki i ciężkiego (stopnia 3. lub 4.) zapalenia jelita grubego wynosiła po 5%. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 3.-5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, w większości przypadków (90%) następowała poprawa (definiowana jako poprawa do stanu łagodnego [stopień 1.] lub łżejszego lub do stanu sprzed leczenia) z medianą wynoszącą 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi.

Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego

YERVOY jest związany z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. Prowadzącą do zgonu niewydolność wątroby stwierdzono u <1% pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii.

Wzrost aktywności AspAT i AlAT o różnym nasileniu zgłaszano, odpowiednio, u 1% i 2% pacjentów. Nie zgłaszano znacznego (stopnia 3. lub 4.) zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT. Czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.-5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, okres zdrowienia wynosił od 0,7 do 2 tygodni. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry, które mogą być pochodzenia immunologicznego. Toksyczną nekrolizę naskórka zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w skojarzeniu z gp100 (patrz punkt 5.1).

W grupie leczonej produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii wysypkę i świąd o różnym nasileniu zgłaszano u 26% pacjentów. Wysypka i świąd, związane z produktem YERVOY, były przeważnie łagodne (stopnia 1.) lub umiarkowane (stopnia 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.-5.) działań niepożądanych ze strony skóry wynosiła 3 tygodnie (0,9-16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń objawy ustąpiły; mediana czasu od pojawienia się objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni).

Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi działaniami neurologicznymi pochodzenia immunologicznego. Prowadzące do zgonu przypadki zespołu Guillain-Barré zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc., w skojarzeniu z gp100. Objawy przypominające miastenie zgłaszano także u <1% pacjentów, którzy otrzymywali większe dawki produktu YERVOY w badaniach klinicznych.

Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego

W grupie leczonej produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u 4% pacjentów zgłaszano niedoczynność przysadki mózgowej o różnym nasileniu. Niewydolność nadnerczy,

nadczynność i niedoczynność tarczycy o różnym nasileniu zgłaszano u 2% pacjentów. Ciężką (stopnia 3. lub 4.) niedoczynność przysadki mózgowej zgłaszano u 3% pacjentów. Nie zgłaszano przypadków ciężkiej i bardzo ciężkiej (stopnia 3. lub 4.) niewydolności nadnerczy, nadczynności tarczycy lub niedoczynności tarczycy. Czas do wystąpienia łagodnej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.-4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się hormonalnemu leczeniu zastępczemu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U <2% pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane o możliwym pochodzeniu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych. Ponadto u pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. + szczepionką peptydową gp100 zgłaszano zapalenie tęczówki, anemię hemolityczną, wzrost aktywności amylazy, niewydolność wielonarządową oraz zapalenie płuc.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu YERVOY. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC11.

Mechanizm działania

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T.

Rezultat działania farmakodynamicznego

U pacjentów z czerniakiem, którzy otrzymywali YERVOY, średnia bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej (ang. absolute lymphocyte count, ALC) wzrastała przez cały okres indukcji. W badaniach 2. fazy, wzrost ten był zależny od dawki. W badaniu MDX010-20 (patrz punkt 5.1), YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. z gp100 lub bez gp100 zwiększał ALC w okresie indukcji, natomiast w grupie kontrolnej pacjentów, którzy otrzymywali tylko szczepionkę peptydową gp100, będącą traktacją badań, stwierdzono nieznamienną zmianę ALC.

We krwi obwodowej pacjentów z czerniakiem po leczeniu produktem YERVOY obserwowano średni wzrost odsetka aktywowanych limfocytów T HLA-DR+ CD4+ i CD8+, co jest zgodne z mechanizmem działania produktu. Po leczeniu produktem YERVOY obserwowano także średni wzrost odsetka limfocytów T (CCR7+ CD45RA-) CD4+ oraz CD8+, odpowiedzialnych za główną pamięć immunologiczną oraz mniejszy, ale znamieny średni wzrost odsetka limfocytów T (CCR7- CD45RA-) CD8+ T, odpowiedzialnych za pamięć efektorową.

Immunogenność

U mniej niż 2% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymali YERVOY w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy, rozwinęły się przeciwciała przeciwko ipilimumabowi. U żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z podaniem wlewu, w okresie okołowlewowym oraz reakcje anafilaktyczne. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko ipilimumabowi. Ogółem nie obserwowano wyraźnego związku pomiędzy rozwojem przeciwciał i działaniami niepożądanymi.

Badania kliniczne

Skuteczność produktu YERVOY w zalecanej dawce 3 mg/kg mc. u pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) badano w badaniu 3. fazy (MDX010-20). Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego, czynnymi przerzutami do mózgu, z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie włączano do głównego badania klinicznego. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na >1 i czerniakiem błon śluzowych. Wykluczono także pacjentów bez przerzutów w wątrobie z początkową aktywnością AspAT $> 2,5 \times$ GGN, pacjentów z przerzutami do wątroby z początkową aktywnością AspAT $> 5 \times$ GGN oraz pacjentów z początkowym stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 3 \times$ GGN.

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, patrz również punkt 4.4.

Badanie MDX010-20

Do badania 3. fazy z podwójną ślepą próbą włączono pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli uprzednio leczeni schematem zawierającym jeden lub więcej z następujących leków: IL-2, dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna lub karboplatyna. Pacjentów zrandomizowano w proporcji 3:1:1 do grup otrzymujących YERVOY 3 mg/kg mc. + szczepionkę peptydową gp100 (gp100), YERVOY 3 mg/kg mc. w monoterapii lub gp100 w monoterapii. Wszyscy pacjenci mieli typ HLA-A2*0201; ten typ HLA wspiera prezentację immunologiczną gp100. Pacjenci otrzymywali YERVOY co 3 tygodnie, ogółem 4 dawki, jeśli leczenie było tolerowane (terapia indukcyjna). U pacjentów z wyraźnym wzrostem guza przed zakończeniem okresu indukcji kontynuowano terapię indukcyjną, jeśli leczenie było tolerowane, pod warunkiem, że stan ich sprawności był zadawalający. Ocenę odpowiedzi guza na podanie produktu YERVOY przeprowadzano po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Dodatkowe leczenie produktem YERVOY (reindukcja) oferowano pacjentom, u których doszło do progresji choroby po początkowej klinicznej odpowiedzi na leczenie (odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita) lub z chorobą stabilną (według zmodyfikowanych kryteriów WHO) > 3 miesiące po pierwszej ocenie guza. Pierwszorzędowym punktem końcowym było całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS) w grupie leczonej produktem YERVOY + gp100 wobec grupy otrzymującej gp100. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite w grupie leczonej produktem YERVOY + gp100 wobec grupy otrzymującej YERVOY w monoterapii oraz w grupie otrzymującej YERVOY w monoterapii wobec grupy otrzymującej gp100. Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek najlepszej ogólnej odpowiedzi (ang. best overall response rate, BORR) do tygodnia 24 i czas trwania odpowiedzi.

Ogółem zrandomizowano 676 pacjentów: 137 do grupy leczonej produktem YERVOY w monoterapii, 403 do grupy leczonej produktem YERVOY + gp100 i 136 do grupy otrzymującej wyłącznie gp100. Większość pacjentów otrzymała w fazie indukcji wszystkie 4 dawki produktu. Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało produkt w ramach reindukcji: 8 w grupie leczonej produktem YERVOY w monoterapii, 23 w grupie leczonej produktem YERVOY + gp100 i 1 w grupie otrzymującej gp100. Okres obserwacji trwał do 55 miesięcy. Wyjściowa charakterystyka wszystkich grup była podobna. Mediana wieku pacjentów wynosiła 57 lat. U większości (71-73%) pacjentów stwierdzono stopień zaawansowania choroby M1c, a u 37-40% pacjentów podwyższoną wyjściową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Ogółem 77 pacjentów było uprzednio leczonych z powodu przerzutów do mózgu.

Schematy zawierające YERVOY zapewniały statystycznie zmienną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w stosunku do grupy kontrolnej, leczonej gp100. Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) dla porównania całkowitego przeżycia pomiędzy produktem YERVOY w monoterapii i gp100 wynosił 0,66 (95% CI: 0,51, 0,87; $p = 0,0026$).

Analiza podgrup wykazała, że obserwowane przedłużenie OS było podobne w większości podgrup pacjentów (stopień przerzutów, wcześniejsze podawanie interleukiny-2, aktywność LDH na początku leczenia, wiek i płeć). Jednakże, u kobiet powyżej 50 lat, dane potwierdzające przedłużenie OS są ograniczone. Skuteczność produktu YERVOY u kobiet powyżej 50 lat jest z tego powodu niepewna. Ponieważ analiza podgrupy obejmowała tylko niewielką liczbę pacjentek nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie dostępnych danych.

Mediany oraz szacowane współczynniki całkowitego przeżycia (OS) po 1 i 2 latach przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Całkowite przeżycie w badaniu MDX010-20			
		YERVOY n= 137	gp100^a n= 136
Mediana	Miesiące (95% CI)	10 miesięcy (8,0; 13,8)	6 miesięcy (5,5; 8,7)
OS po 1 roku	% (95% CI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS po 2 latach	% (95% CI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a Szczepionka peptydowa gp100 jest kontrolą eksperymentalną.

W grupie leczonej produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii mediana całkowitego przeżycia wynosiła, odpowiednio, 22 miesiące i 8 miesięcy u pacjentów z chorobą stabilną i pacjentów z progresją choroby. W czasie tej analizy nie osiągnięto mediany u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i odpowiedzią częściową.

W przypadku pacjentów wymagających ponownego włączenia leczenia, BORR wynosił 38% (3/8 pacjentów) w grupie leczonej produktem YERVOY w monoterapii i 0% w grupie otrzymującej gp100. Odsetek chorych z kontrolą choroby (ang. disease control rate - DCR, definiowany jako CR+PR+SD) wynosił, odpowiednio, 75% (6/8 pacjentów) i 0%. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w tej analizie nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności ponownego leczenia produktem YERVOY.

Rozwój lub utrzymywanie się aktywności klinicznej po podaniu produktu YERVOY było podobne w przypadku ogólnego zastosowania kortykosteroidów, jak i bez ich podawania.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego YERVOY we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerniaka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę ipilimumabu badano u 498 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymywali dawki indukcyjne od 0,3 do 10 mg/kg, podawane raz na 3 tygodnie w całkowitej liczbie 4. Stwierdzono, że C_{max} , C_{min} i AUC ipilimumabu były proporcjonalne do dawki w badanym zakresie dawek. Po wielokrotnym podaniu produktu YERVOY co 3 tygodnie stwierdzono, że klirens nie zmienia się w czasie i obserwowano minimalną kumulację systemową przy współczynniku kumulacji równym 1,5 lub mniejszym dla C_{max} , C_{min} i AUC. Stan stacjonarny ipilimumabu został osiągnięty po podaniu trzeciej dawki, kiedy podawano produkt co 3 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji uzyskano następujące farmakokinetyczne parametry ipilimumabu: średni końcowy okres półtrwania - 15 (4,62) dni; geometryczny średni ogólny klirens – 15,3 ml/h przy procentowym

współczynnika zmienności (CV%) – 38,5%; oraz geometryczna średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – 7,22 l przy CV% wynoszącym 10,5%. Średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia ipilimumabu w surowicy, osiągnięte w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w schemacie indukcyjnym, wynosiło 21,8 μ g/ml ($\pm$ 11,2).

Klirens ipilimumabu wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała oraz wraz ze zwiększeniem początkowej wartości aktywności LDH; jednakże nie jest konieczne dostosowanie dawki do zwiększonej aktywności LDH lub masy ciała, jeśli produkt podaje się w dawce wyrażonej w mg/kg mc. Na klirens nie wpływał wiek (26-86 lat), płeć, czynność wątroby (mierzona stężeniem albuminy i aktywnością fosfatazy zasadowej), jednoczesne stosowanie budezonidu, czynność nerek (szacowane GFR 22 ml/min lub większe), stan ogólny, status HLA-A2*0201 i uprzednie stosowanie ogólnego leczenia przeciwnowotworowego. Nie badano wpływu rasy, jako że ilość danych z grup pacjentów rasy innej niż kaukaska była niewystarczająca. Nie prowadzono kontrolowanych badań w celu oceny farmakokinetyki ipilimumabu u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu dożylnym małpom, ipilimumab był ogólnie dobrze tolerowany. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego obserwowano rzadko (~3%) i obejmowały one zapalenie jelita grubego, (które w jednym przypadku doprowadziło do zgonu), zapalenie skóry oraz reakcje na podanie wlewu (prawdopodobnie z powodu ostrego uwolnienia cytokin wskutek szybkiego podania wstrzyknięcia). Zmniejszenie masy tarczycy i jąder, bez związanych z nim zmian histopatologicznych, obserwowano tylko w jednym badaniu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Wpływ ipilimumabu na rozwój w okresie przedporodowym i poporodowym analizowano w badaniu u małp cynomolgus. Ciężarne małpy otrzymywały ipilimumab co 3 tygodnie od rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze do porodu, przy poziomie ekspozycji (AUC) zbliżonym do związanego z dawką kliniczną ipilimumabu wynoszącą 3 mg/kg lub wyższym. Podczas dwóch pierwszych trymestrów ciąży nie stwierdzono związanych z leczeniem działań niepożądanych dotyczących rozrodczości. Na początku trzeciego trymestru u obydwu grup otrzymujących ipilimumab stwierdzono większą częstość występowania poronień, martwych urodzeń, porodów przedwczesnych (z odpowiednio niższą wagą urodzeniową) i śmiertelność noworodków względem zwierząt kontrolnych; wyniki te były zależne od dawki. Ponadto stwierdzono wady rozwojowe zewnętrznych i wewnętrznych narządów układu moczowo-płciowego u 2 noworodków poddanych ekspozycji na ipilimumab *in utero*. U jednej młodej samicy wystąpiła jednostronna agenezja lewej nerki i moczowodu, a u jednego młodego samca stwierdzono atrezię cewki moczowej z towarzyszącą niedrożnością dróg moczowych i podskórnym obrzękiem moszny. Związek tych wad rozwojowych z leczeniem jest niejasny.

Nie badano działania mutagennego i rakotwórczego ipilimumabu. Nie badano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorowodorek Tris (chlorowodorek 2-amino-2-hydroksymetylo-1,3-propandiolu)

Sodu chlorek

Mannitol (E421)

Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)

Polisorbat 80

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki: 3 lata

Po otwarciu:

Roztwór do wlewów: Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt leczniczy należy jak najszybciej podać lub rozcieńczyć i podać. Chemiczna i fizyczna stabilność nierozcieńczonego lub rozcieńczonego koncentratu (o stężeniu od 1 do 4 mg/ml) wynosi 24 godziny w temperaturze 25°C lub 2°C do 8°C. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie od razu wykorzystany, roztwór (nierozcieńczony lub rozcieńczony) należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) lub w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml jałowego koncentratu znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

40 ml jałowego koncentratu znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy powinien przygotowywać do podania przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w odniesieniu do aseptyki.

Wyliczenie dawki:

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, potrzebna może być więcej niż jedna fiołka koncentratu produktu YERVOY.

- Każda 10 ml fiołka koncentratu produktu YERVOY zawiera 50 mg ipilimumabu; każda 40 ml fiołka zawiera 200 mg ipilimumabu.
- Całkowita dawka ipilimumabu w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- Objętość koncentratu produktu YERVOY, potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 5 (moc koncentratu produktu YERVOY wynosi 5 mg/ml).

Przygotowanie wlewu:

W czasie przygotowania wlewu należy zachować warunki aseptyki. Wlew należy przygotowywać w komorze z przepływem laminarnym lub w bezpiecznym pomieszczeniu, przestrzegając standardowych środków ostrożności, dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z preparatami podawanymi dożylnie.

YERVOY można podawać dożylnie:

- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki;
lub
- po maksymalnie 5 – krotnym rozcieńczeniu oryginalnej objętości koncentratu (dodając do 4 porcji rozpuszczalnika do 1 porcji koncentratu). Stężenie końcowe wynosi od 1 do 4 mg/ml. Do rozcieńczenia koncentratu produktu YERVOY można użyć:
 - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, lub
 - roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%)

KROK 1

- Umieścić odpowiednią liczbę fiolek z produktem YERVOY w temperaturze pokojowej na około 5 minut.
- Sprawdzić koncentrat produktu YERVOY na obecność cząsteczek lub zmiany zabarwienia. Koncentrat produktu YERVOY jest przezroczystym lub lekko opalizującym bezbarwnym lub białym płynem, który może zawierać jasne (nieliczne) cząsteczki. Nie należy stosować roztworu w przypadku obecności nieoczekiwanej dużej ilości cząsteczek lub zmian zabarwienia.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu produktu YERVOY za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2

- Przenieść koncentrat do jałowej, szklanej butelki próżniowej lub worka iv. (z PVC lub nie z PVC).
- Jeśli konieczne, koncentrat rozcieńczyć wymaganą ilością roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór infuzyjny przez odwracania butelki/worka.

Podawanie:

Produktu YERVOY nie należy podawać w postaci zastrzyku dożylnego lub bolusa.

YERVOY należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 90 minut.

Wlewu produktu YERVOY nie należy podawać w tym samym czasie i poprzez ten sam przewód infuzyjny z innymi lekami. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Używać zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym małe białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu YERVOY można stosować:

- zestawy infuzyjne PVC
- wbudowane do przewodów filtry z polieterosulfonu (0,2 µm do 1,2 µm) i nylonu (0,2 µm)

Przewód zestawu infuzyjnego należy na koniec wlewu przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/698/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

■ WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać produkt YERVOY otrzymają następujące materiały:

- Broszurę dla fachowych pracowników służby zdrowia, zawierającą najczęściej zadawane pytania.

- Broszurę Informacyjną dla Pacjenta, zawierającą Kartę Specjalnych Ostrzeżeń dla Pacjenta.

Główne elementy broszury dla fachowych pracowników służby zdrowia, zawierającej najczęściej zadawane pytania (w postaci pytań i odpowiedzi) to:

- Krótkie przedstawienie ipilimumabu (wskazania i cel tego dokumentu).
- Lista istotnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irARs) i ich objawów zgodnie z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego:
 - o Stan zapalny układu pokarmowego np. zapalenie jelita grubego, które może prowadzić do perforacji jelita
 - o Stan zapalny wątroby np. zapalenie wątroby, które może prowadzić do niewydolności wątroby
 - o Zapalenie skóry, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka)
 - o Zapalenie nerwów, które może prowadzić do neuropatii
 - o Zapalenie narządów wydzielania wewnętrznego, w tym zapalenie nadnerczy, przysadki lub tarczycy
 - o Zapalenie oczu
 - o Inne związane irAR (np. zapalenie płuc, zapalenie kłębuszków nerkowych, niewydolność wielonarządowa)
 - o Ciężkie reakcje na infuzję
- Informacja, że ipilimumab może powodować poważne działania niepożądane w licznych częściach ciała, które mogą prowadzić do śmierci i wymagają natychmiastowej interwencji tak, jak opisano to w wytycznych dotyczących leczenia działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym w punkcie 4.4 ChPL.
- Wskazanie na istotność oceny badań czynności wątroby, TSH i objawów podmiotowych i przedmiotowych irARs przed każdym podaniem produktu.
- Obserwacja pacjentów po leczeniu spowodowana późno występującymi (w kilka miesięcy po leczeniu) irARs.
- Przypomnienie o przekazywaniu Broszury Informacyjnej dla Pacjenta oraz o edukacji pacjenta/opiekuna o objawach irAR i konieczności natychmiastowego ich zgłaszania do lekarza.

Główne elementy Broszury Informacyjnej dla Pacjenta i Karty Specjalnych Ostrzeżeń:

- Krótkie przedstawienie wskazania dla ipilimumabu i celu tego dokumentu.
- Informacja, że ipilimumab może powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące licznych części ciała, które mogą prowadzić do śmierci i które należy natychmiast leczyć
- Prośba o poinformowanie lekarza o wszystkich stanach medycznych przed leczeniem.
- Opis głównych objawów irAR, z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią, utrzymują się lub ulegają pogorszeniu.
 - o Przewód pokarmowy: biegunka, krew w stolcu, ból brzucha, nudności lub wymioty
 - o Wątroba: zażółcenie skóry lub białek oczu
 - o Skóra: wysypka, pęcherze i (lub) łuszczenie, owrzodzenie jamy ustnej
 - o Oczy: niewyraźne widzenie, zmiany widzenia, ból oczu
 - o Ogólne: gorączka, ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub omdlenia, ciemne zabarwienie moczu, krwawienie, słabość, drętwienie nóg, ramion lub twarzy, zmiany zachowania, takie jak: zmniejszenie popędu płciowego, uczucie irytacji lub zapominanie
- Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- Miejsce zawierający link do Informacji dla Pacjenta na stronie internetowej EMA
- Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia kieszonkowej Karty Specjalnych Ostrzeżeń przez cały czas, w celu udostępnienia jej w czasie każdej wizyty u lekarza innego niż lekarz, który przepisał lek (np. lekarzowi pogotowia ratunkowego). Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy zgłosić lekarzowi/pielęgniarkę natychmiast. Zawiera także

miejsce do wpisania danych lekarza i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony ipilimumabem.

Podmiot odpowiedzialny powinien ustalić format i treść ww. materiałów z Narodową Agencją Rejestracyjną przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

▪ **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny wykona randomizowane badanie w zaawansowanym czerniaku porównujące dawkę 3 mg/kg mc. z dawką 10 mg/kg mc. w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa, z przeżyciem jako punktem końcowym, zgodnie z protokołem ustalonym z CHMP.	Końcowy raport z badania: 4Q2017

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ipilimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorowodorek Tris, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park - Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

YERVOY 5 mg/ml jałowy koncentrat
Ipilimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorowodorek Tris, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jałowy koncentrat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie iv.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park - Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Ipilimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek YERVOY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YERVOY
3. Jak stosować lek YERVOY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek YERVOY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek YERVOY i w jakim celu się go stosuje

Lek YERVOY zawiera substancję czynną ipilimumab, białko, które pomaga układowi immunologicznemu w atakowaniu i niszczeniu komórek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego.

Ipilimumab jest stosowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych. Jest stosowany, gdy nowotwór nie odpowiada lub gdy przestał odpowiadać na wcześniej stosowane leczenie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YERVOY

Kiedy nie stosować leku YERVOY

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na ipilimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 “Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem stosowania leku YERVOY należy zwrócić się do lekarza, jeśli występuje:
 - **zapalenie jelit**, które może ulec nasileniu, aż do wystąpienia krwawienia lub perforacji jelit. Objawami zapalenia jelit mogą być biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), większa liczba wypróżnień niż zwykle, krew w stolcu lub ciemne zabarwienie stolców, ból lub tkliwość w nadbrzuszu.
 - **zapalenie wątroby**, które może prowadzić do zaburzenia czynności wątroby. Objawami zapalenia wątroby mogą być zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką), ból w prawej części nadbrzuszu, uczucie zmęczenia.
 - **zapalenie skóry**, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (toksycznej nekrolizy naskórka). Objawami ciężkich reakcji skórnych mogą być wysypka z uczuciem swędzenia lub bez, łuszczenie skóry, suchość skóry.

- **zapalenie nerwów**, które może prowadzić do niedowładu. Objawami zaburzeń związanych z układem nerwowym mogą być osłabienie mięśni, drętwienie lub mrowienie w obrębie dłoni lub stóp, utrata przytomności lub trudności w budzeniu się.
- **zapalenie gruczołów wytwarzających hormony** (w szczególności przysadki mózgowej, nadnerczy i tarczycy), które może wpływać na pracę tych gruczołów. Objawami niewłaściwej czynności gruczołów mogą być bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie, uczucie zmęczenia, zmniejszenie popędu płciowego, zmiany zachowania.
- **zapalenie oczu**. Objawami mogą być zaczerwienienie oka, ból w oku, zmiany widzenia lub niewyraźne widzenie.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może zalecić pacjentowi stosowanie innych leków w celu zapobieżenia cięższym powikłaniom i zmniejszenia nasilenia występujących objawów, pominąć podanie kolejnej dawki leku YERVOY lub zaprzestać leczenia lekiem YERVOY. Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania krwi**.

Przed przyjęciem leku YERVOY lekarz lub pielęgniarka powinni sprawdzić

- czy pacjent cierpi na **chorobę autoimmunologiczną** (schorzenie, w którym organizm atakuje własne komórki);
- czy pacjent choruje lub chorował kiedykolwiek na **przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub C (HCV);
- czy u pacjenta stwierdzono zakażenie **ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)** lub nabyty zespół niedoboru odporności (AIDS).

Dzieci

Leku YERVOY nie należy stosować u dzieci poniżej 18. roku życia, zanim nie będą dostępne dodatkowe informacje.

Inne leki i YERVOY

Przed zastosowaniem leku YERVOY należy powiedzieć lekarzowi

- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki zmniejszające aktywność układu immunologicznego, takie jak kortykosteroidy. Leki te mogą wpływać na działanie leku YERVOY. Jednakże, w czasie stosowania leku YERVOY, lekarz prowadzący może zalecić zastosowanie kortykosteroidów w celu ograniczenia działań niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjenta po podaniu leku YERVOY.
- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki, które hamują krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe). Leki te mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z żołądka lub jelita, które jest działaniem ubocznym leku YERVOY.

Należy także powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio.

Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o ciąży, o planowanej ciąży oraz o karmieniu piersią.

Nie należy stosować leku YERVOY w ciąży, o ile w specjalny sposób nie zaleci tego lekarz. Wpływ leku YERVOY na kobiety w ciąży nie jest znany, ale możliwe jest, że substancja czynna, ipilimumab, może szkodzić nienarodzonemu dziecku.

- W czasie leczenia lekiem YERVOY kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować **skuteczną antykoncepcję**.
- **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku YERVOY.

Nie wiadomo, czy ipilimumab przenika do mleka matki. Jednakże, nie przypuszcza się żeby narażenie noworodka na ipilimumab z mlekiem matki było istotne i nie spodziewa się żadnego działania na noworodka. Należy poradzić się lekarza prowadzącego czy można karmić piersią w czasie i po leczeniu lekiem YERVOY.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn po przyjęciu leku YERVOY w razie wątpliwości dotyczących samopoczucia. Uczucie zmęczenia lub osłabienia jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leku YERVOY. Może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

YERVOY zawiera sól

Przed podaniem leku YERVOY, **należy powiedzieć lekarzowi** o tym, że pacjent jest na diecie niskosodowej. Lek zawiera 2,3 mg sodu w każdym ml koncentratu.

3. Jak stosować lek YERVOY

Jak podawać lek YERVOY

Lek YERVOY będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek będzie podawany do żyły (dożylnie) we wlewie (w kroplówce) trwającym 90 minut.

Ilość leku YERVOY, którą należy podać pacjentowi, zostanie wyliczona na podstawie jego masy ciała. Przed podaniem, w zależności od dawki, zawartość fiolki z lekiem YERVOY może być w pewnej części lub w całości rozcieńczona za pomocą roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (0,9%) lub za pomocą roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%). Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki.

Stosowana dawka leku YERVOY

Zalecana dawka to 3 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała.

Lek YERVOY będzie podawany raz na 3 tygodnie, ogółem 4 dawki. Pacjent może zaobserwować pojawienie się nowych zmian lub powiększenie istniejących zmian skórnych, czego można się spodziewać kiedy stosuje się lek YERVOY. Lekarz prowadzący będzie kontynuował podawanie leku YERVOY, do podania pełnej liczby 4 dawek, w zależności od tolerancji pacjenta na leczenie.

Pominięcie zastosowania leku YERVOY

Jest bardzo ważne, aby pacjent zgłaszał się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek YERVOY. W przypadku opuszczenia wizyty, lekarz wyznaczy termin podania następnej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku YERVOY

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem YERVOY bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia i stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy zwrócić uwagę na istotne objawy stanu zapalnego

Lek YERVOY działa na układ immunologiczny i może powodować **stan zapalny** w różnych częściach ciała.

Stan zapalny może powodować poważne uszkodzenie organizmu, a niektóre choroby zapalne mogą stanowić zagrożenie życia.

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- utrata apetytu
- biegunka, wymioty lub nudności
- wysypka skórna, świąd
- uczucie zmęczenia lub osłabienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- ból w obrębie guza
- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub prowadzić do zwiększenia masy ciała, niedoczynność przysadki mózgowej
- odwodnienie
- splątanie
- uszkodzenie nerwów (powodujące ból, osłabienie lub skurcze), zawroty głowy, ból głowy,
- niewyraźne widzenie, ból w oku
- niskie ciśnienie krwi, przemijające zaczerwienienie twarzy i szyi, uczucie intensywnego gorąca, z potami i szybkim biciem serca
- duszność, kaszel
- krwawienie z żołądka lub jelita, zapalenie jelita grubego, zaparcie, zgaga, ból brzucha
- nieprawidłowa czynność wątroby
- zapalenie i zaczerwienienie skóry, placowate zmiany zabarwienia skóry (bielactwo), pokrzywka (swędząca, uniesiona wysypka), wyłysienie lub zmniejszenie ilości włosów, nadmierne poty w nocy, suchość skóry
- ból mięśni i stawów, skurcze mięśni
- dreszcze, brak energii, obrzmienie, ból,
- zmniejszenie masy ciała

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- poważne bakteryjne zakażenie krwi (posocznica, wstrząs septyczny), zapalenie mózgu lub rdzenia kręgowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ściany jelita (powodujące gorączkę, wymioty i bóle brzucha), zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego
- grupa objawów związana z obecnością procesu nowotworowego w organizmie, takich jak: duże stężenie wapnia i cholesterolu we krwi i małe stężenie cukru we krwi (zespół paraneoplastyczny)
- reakcja alergiczna

- niedoczynność nadnerczy, nadczynność tarczycy, która może objawiać się szybkim biciem serca, potami i zmniejszeniem masy ciała, zaburzenia gruczołów produkujących hormony płciowe
- grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi i małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza).
- zmiany zdrowia psychicznego, depresja, zmniejszenie popędu płciowego
- ciężkie i mogące prowadzić do zgonu zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie lub niedowład kończyn (zespół Guillain-Barré), omdlenie, zapalenie nerwów czaszkowych, nadmierne gromadzenie płynu w mózgu, trudności w koordynacji ruchów (*ataksja*), drżenie, szybkie mimowolne skurcze mięśni, problemy z mową
- zapalenie oka, które powoduje zaczerwienienie lub ból, krwawienie w oku, zapalenie barwnej części oka (tęczówki), osłabienie wzroku, uczucie obecności ciała obcego w oczach, obrzęk i łzawienie oczu
- nieregularna lub nieprawidłowa czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych, choroba naczyń krwionośnych, zaburzenia przepływu krwi w naczyniach kończyn, spadek ciśnienia po przyjęciu pozycji stojącej
- ekstremalna duszność, gromadzenie płynu w płucach, zapalenie płuc, katar sienny
- perforacja jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita cienkiego, zapalenie jelita i trzustki, wrzód trawienny, zapalenie przełyku, niedrożność jelit
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zażółcenie skóry lub oczu (*żółtaczka*)
- ciężkie i mogące prowadzić do zgonu łuszczenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka)
- zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność stawów biodrowych i barkowych, ból stawów
- niewydolność nerek, choroba nerek
- brak miesiączki
- niewydolność wielonarządowa, związana z podaniem wlewu leku

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Ponadto u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki leku YERVOY w badaniach klinicznych, zgłaszano następujące, niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób) działania niepożądane:

- triada objawów (*meningism*): sztywność karku, nietolerancja jasnego światła oraz ból głowy
- zapalenie mięśnia sercowego, choroba mięśnia sercowego
- przeciwciała przeciwko niektórym własnym komórkom organizmu, powodujące uszkodzenie wątroby, tarczycy lub nerek
- zapalenie i zaczerwienienie skóry (rumień wielopostaciowy)
- osłabienie mięśniowe
- nadczynność przysadki mózgowej
- niedoczynność nadnerczy spowodowane niedoczynnością podwzgórza (część mózgu)
- niedoczynność przytarczyc, zapalenie tarczycy
- zapalenie oka, zapalenie powiek, obrzęk oka
- zapalna choroba naczyń krwionośnych (najczęściej tętnic głowy), osłabienie krążenia krwi, co powoduje drętwienie i zblednięcie palców rąk i nóg
- zapalenie odbytu i ściany odbytnicy (objawiające się obecnością krwi w stolcu oraz częstą potrzebą wypróżnień), uszkodzenie tkanek dłoni i stóp, objawiające się zaczerwienieniem, obrzękiem i powstawaniem pęcherzy
- choroba skóry charakteryzująca się powstawaniem suchych, czerwonych plam pokrytych łuską (łuszczyca)

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań

Lek YERVOY może powodować zmiany w wynikach badań, zleczanych przez lekarza. Obejmują one:

- zmianę liczby czerwonych krwinek, (które transportują tlen), białych krwinek (które są ważne w zwalczaniu zakażeń) lub płytek (komórki, które uczestniczą w krzepnięciu krwi)
- nieprawidłowe stężenia hormonów i aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- nieprawidłowe stężenie wapnia, sodu, fosforanów i potasu we krwi
- obecność krwi lub białka w moczu
- nieprawidłowo wysoka zasadowość krwi i innych tkanek organizmu
- stan, gdy nerki nie są w stanie w prawidłowy sposób usuwać kwasów z krwi

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy zwrócić się do lekarza.**

5. Jak przechowywać lek YERVOY

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek YERVOY

- Substancją czynną jest ipilimumab.
Każdy ml jałowego koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 50 mg lub 200 mg ipilimumabu.
- Pozostałe składniki to: chlorowodorek Tris, sodu chlorek (patrz punkt 2 „YERVOY zawiera sól”), mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny oraz wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek YERVOY i co zawiera opakowanie

Lek YERVOY, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty i może zawierać niewielkie (nieliczne) cząsteczki.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 10 ml lub 1 fiolkę po 40 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek powinien przygotowywać do podania przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w odniesieniu do aseptyki.

Wyliczenie dawki:

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, potrzebna może być więcej niż jedna fiolka koncentratu leku YERVOY.

- Każda 10 ml fiolka koncentratu leku YERVOY zawiera 50 mg ipilimumabu; każda 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.
- **Całkowita dawka ipilimumabu** w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- **Objętość koncentratu leku YERVOY**, potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 5 (moc koncentratu leku YERVOY wynosi 5 mg/ml).

Przygotowanie wlewu:

W czasie przygotowania wlewu **należy zachować warunki** aseptyki. Wlew należy przygotowywać w komorze z przepływem laminarnym lub w bezpiecznym pomieszczeniu, przestrzegając standardowych środków ostrożności, dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z preparatami podawanymi dożylnie.

Lek YERVOY można podawać dożylnie:

- **bez rozcieńczania**, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki;
lub
- **po maksymalnie 5-krotnym rozcieńczeniu** oryginalnej objętości koncentratu (dodając do 4 porcji rozpuszczalnika do 1 porcji koncentratu). Stężenie końcowe wynosi od 1 do 4 mg/ml. Do rozcieńczenia koncentratu leku YERVOY można użyć:
 - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, lub
 - roztwór glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%)

KROK 1

- Umieścić odpowiednią liczbę fiolek z lekiem YERVOY w temperaturze pokojowej na około 5 minut.
- Sprawdzić koncentrat leku YERVOY na obecność cząsteczek lub zmiany zabarwienia. Koncentrat leku YERVOY jest przezroczystym lub lekko opalizującym bezbarwnym lub białym płynem, który może zawierać jasne (nieliczne) cząsteczki. Nie należy stosować roztworu w przypadku obecności nieoczekiwanej dużej ilości cząsteczek lub zmian zabarwienia.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu leku YERVOY za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2

- Przenieść koncentrat do jałowej, szklanej butelki próżniowej lub worka iv. (z PVC lub nie z PVC).
- Jeśli konieczne, koncentrat rozcieńczyć wymaganą ilością roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór infuzyjny przez odwracania butelki/worka.

Podawanie:

Leku YERVOY nie należy podawać w postaci zastrzyku dożylnego lub bolusa.

Lek YERVOY należy podawać w infuzji dożylnej **trwającej 90 minut**.

Wlewu leku YERVOY nie należy podawać w tym samym czasie i poprzez ten sam przewód infuzyjny z innymi lekami. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Używać zestawu infuzyjnego z wbudowanym do jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym małe białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji leku YERVOY można stosować:

- zestawy infuzyjne PVC
- wbudowane do przewodów filtry z polieterosulfonu (0,2 µm do 1,2 µm) i nylonu (0,2 µm)

Przewód zestawu infuzyjnego należy na koniec wlewu przepłukać roztworem chlorku sodu do i wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności:

Nieotwarta fiołka

YERVOY należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku Yervoy nie należy zamrażać.

Nie stosować leku YERVOY po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na fiołce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

YERVOY roztwór do infuzji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek raz otwarty **należy jak najszybciej podać lub rozcieńczyć i podać**. Chemiczna i fizyczna stabilność nierozcieńczonego lub rozcieńczonego koncentratu (o stężeniu od 1 do 4 mg/ml) wynosi 24 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) lub w lodówce (2°C do 8°C). Jeśli lek nie zostanie od razu wykorzystany, roztwór

(nierozcieńczony lub rozcieńczony) należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) lub w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

Usuwanie:

Nie należy przechowywać niewykorzystanej porcji roztworu do infuzji z myślą o jego ponownym użyciu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.