

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje ipilimumabum 5 mg.

Jedna 10 ml lahvička obsahuje ipilimumabum 50 mg.

Jedna 40 ml lahvička obsahuje ipilimumabum 200 mg.

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

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Přípravek YERVOY je v monoterapii indikován při léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (viz bod 4.4).

Přípravek YERVOY je v kombinaci s nivolumabem indikován při léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1 (viz body 4.4 a 5.1).

Renální karcinom (RCC)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů se středním nebo vysokým rizikem (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

YERVOY v monoterapii

Melanom

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

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

YERVOY v kombinaci s nivolumabem

Melanom

Doporučená dávka je 3 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 1 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je podáván nivolumab v monoterapii intravenózně buď 240 mg každé 2 týdny **nebo** 480 mg každé 4 týdny, jak je uvedeno v tabulce 1. Ve fázi monoterapie se má první dávka nivolumabu podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

Tabulka 1: Doporučené dávky a délka infuze u intravenózního podání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem

	Fáze kombinace, každé 3 týdny po 4 dávkovacích cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg po dobu 30 minut	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Ipilimumab	3 mg/kg po dobu 90 minut	-

Renální karcinom

Doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 3 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je podáván nivolumab v monoterapii intravenózně buď 240 mg každé 2 týdny **nebo** 480 mg každé 4 týdny, jak je uvedeno v tabulce 2. Ve fázi monoterapie se má první dávka nivolumabu podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace ipilimumabu a nivolumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace ipilimumabu a nivolumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

Tabulka 2: Doporučené dávky a délka infuze u intravenózního podání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem

	Fáze kombinace, každé 3 týdny po 4 dávkovacích cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg po dobu 30 minut	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg po dobu 30 minut	-

Léčba přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem má u 4 dávek kombinované terapie pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Byly pozorovány atypické odpovědi (t.j. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo výskyt nových malých lézí během prvních měsíců léčby s následným zmenšením nádorové masy). U klinicky stabilních pacientů s

počáteční progresí onemocnění se doporučuje v léčbě přípravkem YERVOY pokračovat, dokud není progrese potvrzena.

Jaterní testy a testy funkce štítné žlázy musí být vyhodnoceny před zahájením podávání a před každou dávkou přípravku YERVOY. Během léčby přípravkem YERVOY je třeba vyhodnocovat jakékoliv známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků, včetně průjmu a kolitidy (viz tabulky 3A, 3B a bod 4.4).

Děti mladší 12 let

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

Trvalé přerušení léčby nebo vysazení dávek

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

Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Z důvodu individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení dávky nebo přerušení podávání.

Pokyny pro permanentní ukončení nebo vysazení dávek jsou popsány v tabulkách 3A a 3B pro YERVOY v monoterapii a v tabulce 3C pro YERVOY v kombinaci s nivolumabem nebo pro podání v druhé fázi léčby (monoterapie nivolumabem) následující po kombinované léčbě. Podrobné pokyny pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 3A Kdy má být podávání přípravku YERVOY v monoterapii trvale ukončeno	
Trvale ukončete podávání přípravku YERVOY u pacientů s následujícími nežádoucími účinky. Léčba těchto nežádoucích účinků, pokud je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, může také vyžadovat vysoké dávky systémových kortikosteroidů (viz bod 4.4, kde jsou uvedeny podrobné pokyny pro léčbu).	
<u>Závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky</u>	NCI-CTCAE v4 stupeň^a
Gastrointestinální: Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna v počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
Jaterní: Výrazné zvýšení hladiny aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vzestup hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4
Kůže: Život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
Neurologické: Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
Jiné orgánové soustavy^b: (např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq stupeň 3 imunitně podmíněné reakce^c ▪ \geq stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii

^a Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

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

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

Tabulka 3B Kdy je třeba vysadit dávku přípravku YERVOY v monoterapii	
Vysaďte dávku přípravku YERVOY^a u pacientů s následujícími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Viz bod 4.4, kde jsou podrobné pokyny pro léčbu.	
<u>Lehké až středně těžké imunitně podmíněné nežádoucí účinky</u>	Účinek
Gastrointestinální: Středně těžký průjem nebo kolitida, která buď není kontrolována medikamentózně, nebo která persistuje (5-7 dnů) nebo se vyskytuje opakovaně.	1. Vysaďte dávku, dokud nežádoucí účinek neustoupí na stupeň 1 nebo stupeň 0 (nebo se nevrátí na výchozí úroveň). 2. Pokud dojde k ústupu potíží, zahajte znovu léčbu. ^d 3. Pokud nedošlo k ústupu potíží, pokračujte ve vysazení dávek až do ústupu potíží a pak léčbu obnovte. ^d 4. Ukončete podávání přípravku YERVOY, pokud nedojde k ústupu na stupeň 1 nebo 0 nebo se nevrátí na výchozí úroveň.
Jaterní: Zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2	
Kůže: Středně těžká až těžká (stupeň 3) ^b kožní vyrážka nebo rozšířený/intenzivní pruritus (stupeň 2) bez ohledu na etiologii	
Endokrinní: Závažné nežádoucí účinky na endokrinní žlázy, jako jsou hypofyzitida a tyreoiditida, které nejsou adekvátně kontrolovány hormonální substituční terapií nebo vysokými dávkami imunosupresivní terapie.	
Neurologické: Střední (stupeň 2) ^b nevysvětlená motorická neuropatie, svalová slabost nebo senzorická neuropatie (trvající více než 4 dny)	
Další středně těžké nežádoucí účinky^c	

^a Snížení dávky přípravku YERVOY se nedoporučuje.

^b Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

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

^d Dokud nejsou podány všechny 4 dávky nebo neuplyne 16 týdnů od první dávky, podle toho co nastane dříve.

Tabulka 3C: Doporučená úprava léčby přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem nebo podávání v druhé fázi léčby (monoterapie nivolumabem) následující po kombinační léčbě

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí úroveň a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Vzestup hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu stupně 2 nebo 3	Vysaďte dávku(y), dokud se hladina kreatininu nevrátí na výchozí úroveň a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Zvýšení kreatininu stupně 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza stupně 2 nebo 3, hypertyreóza, hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin stupně 2 diabetes stupně 3	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy (je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu). Léčba má pokračovat v případě hormonální substituční léčby ^a do doby, kdy nejsou přítomny žádné symptomy.
	Hypotyreóza stupně 4 Hypertyreóza stupně 4 Hypofyzitida stupně 4 Nedostatečnost nadledvin stupně 3 nebo 4 Diabetes stupně 4	Trvale ukončete léčbu.
	Vyrážka stupně 3	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Vyrážka stupně 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).
	Stupeň 3 (první výskyt)	Vysaďte dávku.
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí		

Tabulka 3C: Doporučená úprava léčby přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem nebo podávání v druhé fázi léčby (monoterapie nivolumabem) následující po kombinační léčbě

účinky	Myokarditida stupně 3	Trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3; přetrvávající stupeň 2 nebo 3 i přes úpravu léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně	Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

Léčba přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem má být trvale ukončena v případě výskytu:

- nežádoucích účinků stupně 4 nebo recidivujících nežádoucích účinků stupně 3;
- nežádoucích účinků stupně 2 nebo 3 přetrvávajících navzdory léčbě.

Je-li přípravek YERVOY podáván v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité prodlevě obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta buď léčba v kombinaci nebo monoterapie nivolumabem.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. Jsou dostupné jen velmi omezené údaje. Přípravek YERVOY se nemá používat u dětí mladších 12 let.

Starší pacienti

Mezi osobami vyššího věku (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let) nebyly pozorovány celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti. Data získaná sledováním pacientů s RCC v první linii ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace (viz bod 5.1). V této populaci není nutná žádná specifická úprava dávky (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY nebyla u pacientů s poruchou jater hodnocena. Na základě výsledků populační farmakokinetiky není nutná žádná specifická úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Přípravek YERVOY je nutné podávat s opatrností u pacientů s hladinami transaminázy $\geq 5 \times$ HHN nebo hladinami bilirubinu $> 3 \times$ HHN na začátku (viz bod 5.1).

Způsob podání

YERVOY je určen k intravenóznímu použití. Doporučené trvání infuze je 30 nebo 90 minut, v závislosti na dávce.

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

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

Pokud je podáván v kombinaci s nivolumabem, má být nivolumab podán jako první, poté má tentýž den následovat podání přípravku YERVOY. Pro každou z infuzí použijte samostatný infuzní vak a filtr.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Pokud je ipilimumab podáván v kombinaci s nivolumabem, je nutné se před zahájením léčby seznámit se Souhrnem údajů o přípravku pro nivolumab. Další informace o zvláštních upozorněních a opatřeních viz SmPC nivolumabu. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se zlepšila či zcela ustoupila po použití vhodných léčebných opatření, jako je zahájení léčby kortikosteroidy či úpravy léčby (viz bod 4.2). Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly s vyšší frekvencí, pokud byl nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem než u nivolumabu v monoterapii.

Během kombinované léčby byly také hlášeny kardiální a pulmonální nežádoucí účinky, včetně plicní embolie. Pacienti mají být nepřetržitě monitorováni vzhledem ke kardiálním a pulmonálním nežádoucím účinkům, a také s ohledem na klinické známky, příznaky a laboratorní odchylky ukazující na poruchy elektrolytů a dehydrataci, a to před léčbou a pravidelně v jejím průběhu. V případě život ohrožujících nebo recidivujících závažných kardiálních nebo pulmonálních nežádoucích účinků se má ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysadit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

Imunitně podmíněné reakce

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

Vysoké dávky systémových kortikosteroidů s nebo bez přidatné imunosupresivní terapie mohou být vyžadovány pro léčbu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

Pokyny ke zvládnutí imunitně podmíněných nežádoucích účinků specifických pro ipilimumab při použití v monoterapii a v kombinaci s nivolumabem jsou popsány níže.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo

recidivě nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem trvale vysazen.

Imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii

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

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

Pacienti musí být monitorováni s ohledem na gastrointestinální známky a příznaky, které mohou naznačovat imunitně podmíněnou koliditu nebo gastrointestinální perforaci. Klinický obraz může zahrnovat průjem, zvýšenou frekvenci stolic, bolest břicha nebo hematochezi s teplotami či bez nich. V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice s ulcerací nebo bez ní a s lymfocytární a neutrofilní infiltrací. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy cytomegalovirové (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru u pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy. V případě průjmu či kolitidy se má okamžitě provést vyšetření stolice, aby se vyloučila infekce nebo jiné alternativní etiologie.

Léčebná doporučení pro průjem nebo kolitidu jsou založena na závažnosti příznaků (dle klasifikace stupně závažnosti NCI-CTCAE v4). Pacienti s mírným až středně těžkým průjemem (stupeň 1 nebo 2) (zvýšení až na 6 stolic denně) nebo s podezřením na mírnou až středně těžkou kolitidu (např. bolesti břicha nebo krev ve stolici) mohou pokračovat v používání ipilimumabu. Doporučuje se symptomatická léčba (např. loperamid, náhrada tekutin) a důkladné monitorování. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké příznaky nebo příznaky přetrvávající 5-7 dnů, je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vysadit a má se zahájit terapie kortikosteroidy (např. prednison 1 mg/kg perorálně jednou denně nebo ekvivalent). Pokud dojde k ústupu potíží na stupeň 0-1 nebo návratu k výchozímu stavu, je možné podávání ipilimumabu obnovit (viz bod 4.2).

Podávání ipilimumabu musí být trvale ukončeno u pacientů s těžkým průjemem nebo kolitidou (stupeň 3 nebo 4) (viz bod 4.2) a má se okamžitě zahájit terapie vysokými dávkami nitrožilních systémových kortikosteroidů. (V klinických studiích byl používán methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den). Jakmile jsou průjem a jiné příznaky pod kontrolou, zahájení snižování dávky kortikosteroidů má být založeno na klinickém úsudku. V klinických studiích vedlo u některých pacientů rychlé snížení dávek kortikosteroidů (během < 1 měsíce) k recidivě průjmu nebo kolitidy. Pacienty je nutné vyšetřit na známky gastrointestinální perforace nebo peritonitidy.

Zkušenosti z klinických studií léčby průjmu nebo kolitidy refrakterní na kortikosteroidy jsou omezené. U imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na kortikosteroidy se má zvážit doplnění léčby kortikosteroidy o jiné imunosupresivní látky, pokud byly vyloučeny ostatní příčiny (včetně cytomegalovirové infekce/reaktivace cytomegaloviru hodnocené PCR vyšetřením bioptického vzorku tkáně a dalších virových, bakteriálních a parazitických etiologií). V klinických studiích byla přidána jedna dávka infliximabu v dávce 5 mg/kg, pokud nebyly přítomné kontraindikace. Infliximab se nesmí

používat, pokud existuje podezření na perforaci nebo sepsi (viz souhrn údajů o přípravku pro infliximab).

Imunitně podmíněná kolitida

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly pozorovány závažné průjemy nebo kolitida (viz bod 4.8). Pacienti s průjmem a dalšími symptomy kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen. Přetrvávající průjem nebo kolitida se má řešit kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální onemocnění plic, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. fokální opacity mléčného skla, ložiskové filtráty), dušnost a hypoxie. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně.

U pneumonitidy (symptomatické) 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Ipilimumab v monoterapii

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

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

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

U pacientů se zvýšenou hladinou AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2 je třeba vysadit plánovanou dávku ipilimumabu a hodnoty jaterních testů sledovat až do ústupu. Po zlepšení je možné podávání ipilimumabu obnovit (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenými hladinami transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4 musí být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2) a má být okamžitě zahájena terapie vysokými dávkami systémových intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg denně nebo ekvivalent). U takových pacientů je nutné monitorovat jaterní testy až do normalizace. Jakmile příznaky ustoupily a jaterní testy ukazují postupné zlepšení nebo se vrátili na výchozí hodnotu, je třeba na základě klinického zhodnocení zahájit snižování kortikosteroidů. Snižování má probíhat minimálně po dobu 1 měsíce. Zvýšení jaterních testů během snižování dávky je možné řešit zvýšením dávky kortikosteroidu a pomalejším vysazováním kortikosteroidů.

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

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná hepatitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky hepatitidy, jako je zvýšení transamináz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. a 4. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacientů, u kterých se dříve vyskytla závažná nebo život ohrožující nežádoucí kožní reakce na předchozí imunostimulační protinádorovou léčbu.

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spojen se závažnými kožními nežádoucími účinky, které mohou být imunitně podmíněné. Byly pozorovány vzácné případy toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu), některé z nich byly fatální. V klinických studiích a během postmarketinkového použití byly hlášeny vzácné případy lékové reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (viz bod 4.8).

DRESS se projevuje jako vyrážka s eosinofilií spojená s jedním nebo více následujícími příznaky: s horečkou, lymfadenopatií, otokem obličeje a příznaky zasažení vnitřních orgánů (jater, ledvin, plic). DRESS může být charakterizována dlouhou latencí (dva až osm týdnů) mezi expozicí léčivého přípravku a nástupem onemocnění.

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

Vyrážku a pruritus vyvolané ipilimumabem je třeba léčit na základě závažnosti. Pacienti s lehkou až středně těžkou vyrážkou (stupeň 1 nebo 2) mohou zůstat na terapii ipilimumabem se symptomatickou léčbou (např. antihistaminika). Kvůli lehké až středně těžké vyrážce nebo mírnému pruritu, který trvá 1 až 2 týdny a nezlepšuje se při podávání lokálních kortikosteroidů, je třeba zahájit podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednison v dávce 1 mg/kg jednou denně nebo ekvivalent).

U pacientů s těžkou (stupeň 3) vyrážkou je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vysadit. Pokud se úvodní příznaky zlepší na lehké (stupeň 1) nebo ustoupí, je možné léčbu ipilimumabem obnovit (viz bod 4.2).

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

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka (viz bod 4.8). Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem se má vysadit u vyrážky 3. stupně a podávání ukončit u vyrážky 4. stupně. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu.

Vzácně byly pozorovány případy SJS a TEN, některé z nich s fatálními následky. Pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN, má být léčba ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem přerušena a pacient má být vyšetřen a léčen na specializovaném oddělení. Pokud se během užívání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacienta SJS nebo TEN vyvine, doporučuje se trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné neurologické reakce

Ipilimumab v monoterapii

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

Nevysvětlenou motorickou neuropatií, svalovou slabost nebo senzorickou neuropatií trvající > 4 dny je nutné vyšetřit a nezánětlivé příčiny, jako je progresivní choroba, infekce, metabolické syndromy a konkomitanti medikace, je třeba vyloučit. U pacientů se středně těžkou neuropatií (stupeň 2) (motorickou se senzorickou, nebo bez ní) pravděpodobně související s ipilimumabem je třeba plánovanou dávku vysadit. Pokud neurologické příznaky ustoupí do původního stavu, pacient může obnovit užívání podávání ipilimumabu (viz bod 4.2).

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

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

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná nefritida a renální dysfunkce (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky nefritidy nebo renální dysfunkce. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab může způsobovat zánět endokrinních orgánů, projevující se jako hypofyzitida, hypopituitarismus, nedostatečnost nadledvin a hypotyreóza (viz bod 4.8) a pacienti se mohou dostavit s nespecifickými příznaky, které mohou naznačovat jiné příčiny jako jsou mozkové metastázy nebo základní onemocnění. Nejčastější klinické příznaky zahrnují bolesti hlavy a únavu. Příznaky mohou také zahrnovat poruchy zrakového pole, změny chování, poruchy elektrolytů a hypotenzi. Je třeba vyloučit adrenální krizi jako příčinu vyvolávající příznaky pacienta. Klinické příznaky endokrinopatie související s ipilimumabem jsou omezené.

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

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

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

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly pozorovány závažné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu), diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykémie a kvůli změnám funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). Pacienti mohou trpět únavou, bolestmi hlavy, změnami duševního stavu, bolestmi břicha, neobvyklými střevními projevy a hypotenzí, nebo nespecifickými symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozkovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U symptomatické hypotyreózy má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena antityreoidální léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba. U život ohrožující hypertyreózy nebo hypotyreózy musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno.

U symptomatické nedostatečnosti nadledvin 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba kortikosteroidy. U závažné (3. stupeň) nebo život ohrožující (4. stupeň) nedostatečnosti nadledvin musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající léčba kortikosteroidy.

U symptomatické hypofyzitidy 2. nebo 3. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. U život ohrožující hypofyzitidy (stupeň 4) musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla případně zajištěna hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem. U život ohrožujícího diabetu musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno.

Reakce související s infuzí

Ipilimumab v monoterapii nebo v kombinaci s nivolumabem

V klinických studiích s ipilimumabem nebo ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě těžké nebo život ohrožující infuzní reakce musí být podání ipilimumabu nebo ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat ipilimumab nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem za současného důkladného sledování a používání premedikace podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii

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

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

Ipilimumab v monoterapii nebo v kombinaci s PD-1 nebo PD-L1 inhibitorem

Ve spojení s léčbou ipilimumabem byla hlášena hemofagocytující histiocytóza. Tento nežádoucí účinek většinou dobře odpovídal na léčbu kortikosteroidy. Ve většině hlášených případů se vyskytla před nebo během léčby PD-1 nebo PD-L1 inhibitorem. Pokud je ipilimumab podáván po PD-1 nebo PD-L1 inhibitoru nebo v kombinaci s ním, je třeba postupovat s opatrností.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem v klinických studiích napříč různým dávkováním a typy nádorů: pankreatitida, uveitida, demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), syndrom Guillain-Barré, myasthenia gravis, myastenický syndrom, aseptická meningitida, encefalitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, myozitida, myokarditida a rabdomyolýza. Po uvedení na trh byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (viz bod 4.8).

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem trvale vysazen.

Během léčby ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly hlášeny vzácné případy myotoxicity (myozitida, myokarditida a rabdomyolýza), některé z nich s fatálními následky. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky myotoxicity, má být prováděno pečlivé sledování a pacient má být neodkladně poslán na vyšetření ke specialistovi k posouzení závažnosti onemocnění a na to navazující léčby. Dle závažnosti dané myotoxicity má být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem přerušeno či trvale ukončeno (viz bod 4.2) a zahájena vhodná léčba.

Opatření vzhledem k onemocnění

Melanom

Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS a aktivními mozgovými metastázami nebyli do klinické studie MDX010-20 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem nebyli do klinické studie CA184-169 zařazeni. Nicméně pacienti s mozgovými metastázami byly do studie zařazeni, pokud neměli žádné neurologické příznaky spojené s metastatickými mozgovými lézemi a pokud nevyžadovali nebo nedostávali systémovou léčbu kortikosteroidy v posledních 10 dnech před zahájením terapie ipilimumabem (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem, aktivními mozgovými metastázami a předchozí léčbou ipilimumabem nebyli do pediatrické studie CA184070 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem, aktivními mozgovými metastázami a předchozí léčbou látkami cílenými na CTLA-4, PD-1, PD-L1 nebo CD137 nebyli do pediatrické studie CA184178 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z klinického hodnocení s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem vyloučeni. Pacienti s okulárním/uveálním melanomem byli vyloučeni z klinických studií s melanomem. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Zlepšení přežití bez progrese (PFS) u kombinace ipilimumabu s nivolumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1. Zlepšení celkového přežití (OS) bylo u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a nivolumabu v monoterapii u pacientů s vysokou úrovní nádorové exprese PD-L1 ($\text{PD-L1} \geq 1\%$) podobné. Před zahájením kombinované léčby je nutné provést pečlivé posouzení individuálních charakteristik pacienta a nádoru a vzít v úvahu zjištěný přínos a toxicitu kombinované léčby ve srovnání s monoterapií nivolumabem (viz body 4.8 a 5.1).

Použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacientů s melanomem, u kterých onemocnění rychle progreduje

Lékaři mají zvážit před zahájením léčby pacientů s rychle progredujícím onemocněním opožděný nástup účinku ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (viz bod 5.1).

Renální karcinom

Pacienti s výskytem metastáz v mozku aktuálně nebo v anamnéze, s aktivním autoimunitním onemocněním či se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Pacienti s autoimunitním onemocněním

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

Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

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

Současné podávání s vemurafenibem

Ve fázi 1 klinického hodnocení došlo k asymptomatickému zvýšení transamináz stupně 3 ($\text{ALT/AST} > 5 \times \text{HHN}$) a bilirubinu (celkový bilirubin $> 3 \times \text{HHN}$) při současném podání ipilimumabu (3 mg/kg) a vemurafenibu (960 mg nebo 720 mg 2x denně). Na základě předběžných dat se proto nedoporučuje současné podávání ipilimumabu a vemurafenibu.

Sekvenční podávání s vemurafenibem

Ve studii 2. fáze vykazovala sekvenční léčba vemurafenibem následovaným ipilimumabem v dávce 10 mg/kg u pacientů s metastatickým melanomem s BRAF pozitivní mutací vyšší incidenci kožních nežádoucích účinků stupně 3+ než při podávání samotného ipilimumabu. Při podávání ipilimumabu po předchozím podání vemurafenibu je třeba postupovat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnostní údaje o použití ipilimumabu u dospívajících ve věku 12 let a starších jsou omezené a nejsou dlouhodobé.

Pro děti mladší 12 let jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. Ipilimumab se tedy nemá používat u dětí mladších 12 let.

Před zahájením léčby ipilimumabem v monoterapii u dospívajících ve věku 12 let a starších se lékařům doporučuje pečlivě každého pacienta posoudit a vzít v úvahu omezené dostupné údaje, pozorovaný přínos a toxicitu monoterapie ipilimumabem u pediatrické populace (viz body 4.8 a 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky.

Klinická studie s dospělými pacienty zaměřená na lékové interakce ipilimumabu podávaného samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (dakarbazin nebo paklitaxel/karboplatina) byla provedena se zaměřením na hodnocení interakcí s izoenzymy CYP (zejména CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 a CYP3A4) u pacientů s dosud neléčeným pokročilým melanomem. Žádné klinicky významné farmakokinetické lékové interakce nebyly mezi ipilimumabem a paklitaxelem/karboplatinou, dakarbazinem nebo jeho metabolitem 5-aminoimidazol-4-karboxamidem (AIC) pozorovány.

Další formy interakce

Kortikosteroidy

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

Antikoagulancia

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku ipilimumab těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Lidský IgG1 prochází placentární bariérou. Potenciální riziko léčby pro vyvíjející se plod není známo. Podávání přípravku Yervoy se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje potenciální riziko.

Kojení

Bylo prokázáno, že ipilimumab se ve velmi nízkých hladinách vyskytuje v mateřském mléce opic cynomolgus, které byly léčeny po dobu březosti. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování IgG1 do lidského mateřského mléka je obecně omezeno a IgGs mají nízkou biodostupnost po perorálním podání. Významné systémové vystavení kojence se neočekává a při kojení se nepředpokládají žádné účinky na novorozence/kojence. Kvůli možným nežádoucím účinkům na kojené dítě se však musí učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Yervoy, s ohledem na přínos kojení pro dítě a na přínos terapie pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii (viz bod 4.2)

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Ipilimumab byl podáván přibližně 10 000 pacientům v klinickém programu, který hodnotil jeho použití v různých dávkách a u různých typů nádorů. Pokud není jinak specifikováno, ukazují níže uvedené údaje expozici ipilimumabu v dávce 3 mg/kg v klinických studiích melanomu. Ve fázi 3 studie MDX010-20 (viz bod 5.1) obdrželi pacienti medián 4 dávek (rozmezí od 1 do 4).

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

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

b. Tabulární seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s pokročilým melanomem, kteří byli léčeni ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v klinických studiích ($n=767$), jsou uvedeny v tabulce 4.

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

Bezpečnostní profil ipilimumabu 3 mg/kg u pacientů bez předchozí chemoterapie, kteří byli sdruženi z klinických studií fáze 2 a 3 ($n=75$; léčených), dosud neléčených pacientů ze dvou retrospektivních

observačních studií (n=273 a n=157) a z CA184-169 (n=362) byl podobný jako u již léčených pacientů s pokročilým melanomem.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů s pokročilým melanomem léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg (n=767)^a	
Infekce a infestace	
Méně časté	seps ^b , septický šok ^b , infekce močových cest, infekce dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté	nádorová bolest
Méně časté	paraneoplastický syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	anémie, lymfopenie
Méně časté	hemolytická anémie ^b , trombocytopenie, eosinofilie, neutropenie
Není známo	hemofagocytující histiocytóza ^c
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	hypersenzitivita
Velmi vzácné	anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	
Časté	hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy) ^c , hypotyreóza ^c
Méně časté	adrenální insuficience ^c , sekundární adrenokortikální insuficience ^d , hypertyreóza ^c , hypogonadismus
Vzácné	autoimunitní thyroditida ^d , thyroditida ^d
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace, hypokalemie
Méně časté	hyponatremie, alkalóza, hypofosfatemie, syndrom nádorového rozpadu, hypokalcemie ^d
Psychiatrické poruchy	
Časté	zmatenost
Méně časté	změny duševního stavu, deprese, snížení libida
Poruchy nervového systému	
Časté	periferní senzorická neuropatie, závrať, bolest hlavy, letargie
Méně časté	syndrom Guillain-Barré ^{b,c} , meningitida (aseptická), autoimunitní centrální neuropatie (encefalitida) ^d , synkopa, kraniální neuropatie, otok mozku, periferní neuropatie, ataxie, třes, myoklonus, dysarthrie
Vzácné	myasthenia gravis ^d
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, bolest oka
Méně časté	uveitida ^c , krvácení do sklivce, iritida ^c , otok oka ^d , blefaritida ^d , snížená zraková ostrost, pocit cizího tělesa v očích, konjunktivitida
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^e
Srdeční poruchy	
Méně časté	arytmie, fibrilace síní
Cévní poruchy	
Časté	hypotenze, zčervenání, návaly horka
Méně časté	vaskulitida, angiopatie ^b , periferní ischemie, ortostatická hypotenze
Vzácné	temporální arteritida ^d
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	dušnost, kašel
Méně časté	respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně ^b , infiltrace plic, plicní otok, pneumonitida, alergická rhinitida
Gastrointestinální poruchy	

Velmi časté	průjem ^c , zvracení, nauzea
Časté	gastrointestinální krvácení, kolitida ^{b,c} , zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, bolest břicha, slizniční záněty ^d
Méně časté	gastrointestinální perforace ^{b,c} , perforace tlustého střeva ^{b,c} , perforace střeva ^{b,c} , peritonitida ^b , gastroenteritida, divertikulitida, pankreatitida, enterokolitida, žaludeční vřed, vřed tlustého střeva, esofagitida, ileus ^d
Vzácné	proktitida ^d
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	abnormální jaterní funkce
Méně časté	selhání jater ^{b,c} , hepatitida, hepatomegalie, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^c , pruritus ^c
Časté	dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, ekzém ^d , alopecie, noční pocení, suchá kůže
Méně časté	toxická epidermální nekrolýza ^{b,c} , leukocytoklastická vaskulitida, kožní exfoliace, změna barvy vlasů ^d
Vzácné	erythema multiforme ^d , psoriáza ^d , léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^d
Není známo	pemfigoid
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové spasmy
Méně časté	polymyalgia rheumatica, myositida ^d , artritida, svalová slabost ^d
Vzácné	polymyositida ^d
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	renální selhání ^b , glomerulonefritida ^c , autoimunitní nefritida ^d , renální tubulární acidóza, hematurie ^d
Vzácné	proteinurie ^d
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, reakce v místě injekce, pyrexie
Časté	třesavka, asténie, otok, bolest, chřipce podobná onemocnění ^d
Méně časté	multiorgánové selhání ^{b,c} , syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu ^d , reakce související s infuzí
Vyšetření	
Časté	zvýšená hladina alanin aminotransferázy ^c , zvýšená hladina aspartát aminotransferázy ^c , zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^d , zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti
Méně časté	zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy ^d , zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi, snížená hladina kortisolu v krvi, snížená hladina kortikotropinu v krvi, zvýšená hladina lipázy ^c , zvýšená hladina krevní amylázy ^c , pozitivní antinukleární protilátka ^d , snížená hladina testosteronu v krvi
Vzácné	snížená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^d , snížená hladina thyroxinu ^d , abnormální hladina prolaktinu v krvi ^d

^a Frekvence jsou založeny na datech shromážděných z 9 klinických studií hodnotících účinek dávky 3 mg/kg ipilimumabu u melanomu.

^b Včetně smrtelných následků.

^c Další informace o těchto potenciálních nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a v bodě 4.4. Údaje uvedené v těchto bodech primárně odrážejí zkušenosti ze studie fáze 3, MDX010-20.

^d Údaje nepocházející z 9 dokončených klinických studií s melanomem jsou uvedeny podle zjištěných frekvencí výskytu.

^e Případ z postmarketinkového použití (viz také bod 4.4).

Další nežádoucí účinky neuvedené v tabulce 4 byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali jiné dávky (buď < nebo > 3 mg/kg) ipilimumabu v klinických studiích s melanomem. Tyto další nežádoucí účinky se objevily s frekvencí < 1%, pokud nebylo uvedeno jinak: meningismus, myokarditida, perikardiální

výpotek, kardiomyopatie, autoimunitní hepatitida, erythema nodosum, autoimunitní pankreatitida, hyperpituitarismus, hypoparathyreóza, infekční peritonitida, episkleritida, skleritida, Raynaudův fenomén, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, syndrom uvolnění cytokinů, sarkoidóza, snížená hladina gonadotropinu v krvi, leukopénie, polycytémie, lymfocytóza, oční myositida a neurosenzorická hypakusie.

Celkový bezpečnostní profil ipilimumabu v dávce 3 mg/kg byl v klinické studii CA184-169 (N=362) v souladu s profilem ipilimumabu u pacientů léčených kvůli pokročilému melanomu.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (viz bod 4.2)

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Pokud je ipilimumab podáván v kombinaci s nivolumabem, je nutné se před zahájením léčby seznámit se Souhrnem údajů o přípravku nivolumabu. Další informace o zvláštních upozorněních a opatřeních viz SmPC nivolumabu.

Melanom

V datovém souboru sloučeném ze studií s kombinací ipilimumabu 3 mg/kg a nivolumabu 1 mg/kg v léčbě melanomu (n = 448) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 28 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) vyrážka (52 %), únava (46 %), průjem (43 %), pruritus (36 %), nauzea (26 %), pyrexie (19 %), snížená chuť k jídlu (16 %), hypotyreóza (16 %), kolitida (15 %), zvracení (14 %), artralgie (13 %), bolest břicha (13 %), bolest hlavy (11 %) a dušnost (10 %). Většina nežádoucích účinků byla lehká až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg ve studii CA209067 mělo 154/313 (49 %) pacientů první výskyt nežádoucího účinku 3. nebo 4. stupně závažnosti během počáteční fáze kombinované terapie. Ze 147 pacientů této skupiny, kteří pokračovali v léčbě fází monoterapie, mělo 47 (32 %) zkušenost s alespoň jedním nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně závažnosti během fáze monoterapie.

RCC

V datovém souboru ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC (n = 547) s minimální dobou následného sledování 17,5 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (48 %), vyrážka (34 %), pruritus (28 %), průjem (27 %), nauzea (20 %), hypotyreóza (16 %), muskuloskeletální bolest (15 %), artralgie (14 %), snížená chuť k jídlu (14 %), pyrexie (14 %), zvracení (11 %) a hypertyreóza (11 %). Většina nežádoucích účinků byla lehká až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg ve studii CA209214 mělo 169/547 (31%) pacientů první výskyt nežádoucího účinku 3. nebo 4. stupně závažnosti během počáteční fáze kombinované terapie. Ze 382 pacientů této skupiny, kteří pokračovali v léčbě fází monoterapie, mělo 144 (38 %) zkušenost s alespoň jedním nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně závažnosti během fáze monoterapie.

b. Tabulární seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru pacientů léčených ipilimumabem 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 1 mg/kg (n = 448) jsou prezentovány v tabulce 5. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé kategorii jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem

	Ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 1 mg/kg*	Ipilimumab 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 3 mg/kg**
Infekce a infestace		
Časté	pneumonie, infekce horních cest dýchacích	pneumonie, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida
Méně časté	bronchitida	bronchitida, aseptická meningitida
Poruchy krve a lymfatického systému		
Časté	eozinofilie	
Méně časté		eozinofilie
Poruchy imunitního systému		
Časté	reakce související s infuzí, hypersenzitivita	reakce související s infuzí, hypersenzitivita
Méně časté	sarkoidóza	
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu ^h	
Endokrinní poruchy		
Velmi časté	hypotyreóza	hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	adrenální insuficience, hypopituitarismus, hypofyzitida, hyperthyreóza, thyroiditis	adrenální insuficience ^c , hypofyzitida ^c , tyroiditida, diabetes mellitus ^c
Méně časté	diabetická ketoacidóza ^c , diabetes mellitus ^c	diabetická ketoacidóza ^c , hypopituitarismus
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	snížená chuť k jídlu	snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace	dehydratace
Méně časté		metabolická acidóza
Není známo	syndrom nádorového rozpadu ⁱ	
Poruchy jater a žlučových cest		
Časté	hepatitida ^c	hepatitida ^c
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	bolest hlavy	
Časté	periferní neuropatie, závratě	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
Méně časté	syndrom Guillain Barré, polyneuropatie, neuritida, obrna nervus peroneus, autoimunní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), encefalitida ^c	polyneuropatie, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), myasthenia gravis ^c
Poruchy oka		
Časté	uveitida, rozmazané vidění	rozmazané vidění
Méně časté		uveitida
Není známo	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^h	
Srdeční poruchy		
Časté	tachykardie	tachykardie
Méně časté	arytmie (včetně ventrikulární arytmie) ^{a,d} , fibrilace síní, myokarditida ^{a,f}	arytmie (včetně ventrikulární arytmie), myokarditida ^c
Není známo	onemocnění perikardu ⁱ	
Cévní poruchy		
Časté	hypertenze	hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	dyspnoe	
Časté	pneumonitida ^{a,c} , plicní embolie ^a , kašel	pneumonitida, dyspnoe, pleurální výpotek, kašel

Méně časté	pleurální výpotek	
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	kolitida ^a , průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha	průjem, zvracení, nauzea
Časté	stomatitida, pankreatitida, zácpa, sucho v ústech	kolitida, stomatitida, pankreatitida, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech
Méně časté	intestinální perforace ^a , gastritida, duodenitida	gastritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	vyrážka ^e , svědění	vyrážka ^e , svědění
Časté	vitaligo, suchá kůže, erytém, alopecie, kopřivka	suchá kůže, erytém, kopřivka
Méně časté	psoriáza	Stevensův-Johnsonův syndrom, vitaligo, erythema multiforme, alopecie, psoriáza
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^{a,f} , Stevensův-Johnsonův syndrom ^f	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	artralgie	muskuloskeletální bolest ^g , artralgie
Časté	muskuloskeletální bolest ^g	artritida, svalové spasmy, svalová slabost
Méně časté	spondyloarthropatie, Sjogrenův syndrom, artritida, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^{a,e} , rabdomyolýza ^{a,f}	polymyalgia rheumatica, myozitida (včetně polymyozitidy), rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^{a,c}	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^c
Méně časté	tubulointersticiální nefritida	tubulointersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	únava, horečka	únava, horečka
Časté	otok (včetně periferního otoku), bolest	otok (včetně periferního otoku), bolest, bolest na hrudi, zimnice
Méně časté	bolest na hrudi	
Vyšetření^b		
Velmi časté	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšený celkový bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, zvýšený kreatinin, hyperglykémie ^c , hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšený celkový bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, zvýšený kreatinin, hyperglykémie ^c , hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie
Časté	hyperkalcemie, hypermagnezemie, hypernatremie, snížení tělesné hmotnosti	hypermagnezemie, hypernatremie, snížení tělesné hmotnosti

* ipilimumab v kombinaci s nivolumabem pro první 4 dávky, potom následuje monoterapie melanomu nivolumabem

** ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u prvních 4 dávek následovaný nivolumabem v monoterapii u RCC

^a Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

^b Frekvence laboratorních údajů odrážejí podíl pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz "Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality" níže.

^c Život ohrožující případy byly hlášeny v dokončených či pokračujících klinických studiích.

^d Frekvence nežádoucích účinků u třídy orgánových systémů srdeční poruchy byla bez ohledu na příčinu u populace s metastazujícím melanomem, která již užívala CTLA4/BRAF inhibitor, vyšší ve skupině s

nivolumabem než ve skupině s chemoterapií. Míra výskytu na 100 pacientoroků expozice činila 9,3 vs. 0; závažné kardiální příhody byly hlášeny u 4,9 % pacientů ve skupině nivolumabu vs 0 ve skupině zvolené zkoušejícím. Frekvence kardiálních příhod byla u populace s metastazujícím melanomem bez předchozí léčby nižší ve skupině nivolumabu než ve skupině dakarbazinu. Všechny byly zkoušejícími považovány za nesouvisející s nivolumabem kromě arytmie (atriální fibrilace, tachykardie a ventrikulární arytmie).

- e Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulární vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulární vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulární vyrážku, pustulární vyrážku, papuloskvamózní vyrážku, vezikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriatickou dermatitidu, polékový kožní výsev a pemfigoid.
- f Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.
- g Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.
- h Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).
- i Hlášeno v klinických studiích a během postmarketingového použití.
- j Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

S výjimkou, kde je uvedeno jinak, pocházejí data vztahující se k monoterapii ipilimumabem od pacientů, kteří dostávali buď monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg (n = 131) nebo ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s gp100 (n = 380) ve studii fáze 3 u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu (MDX010-20-20, viz bod 5.1).

Podání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem je spojeno s výskytem imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky po nasazení vhodné léčby obvykle vymizí. Trvalé ukončení léčby bylo nutné u vyššího počtu pacientů užívajících ipilimumab v kombinaci s nivolumabem než u nivolumabu v monoterapii. V tabulce 6 je uvedeno procento pacientů s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, u kterých byla léčba ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem ukončena. Tabulka 6 dále u pacientů, u kterých se nežádoucí účinek vyskytl, uvádí procento pacientů, u nichž byla nutná léčba vysokými dávkami kortikosteroidů (odpovídajícími alespoň 40 mg prednisonu denně). Pokyny ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 6: Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby nebo vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů podle dávkovacího režimu

	Ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 1 mg/kg %	Ipilimumab 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 3 mg/kg %
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby		
Pneumonitida	2,0	2,2
Kolitida	16	4,0
Hepatitida	9	4,4
Nefritida a renální dysfunkce	1,1	1,3
Endokrinopatie	2,7	2,9
Kožní	0,9	1,5
Hypersenzitivita/Reakce na infuzi	0	0
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů^{a,b}		
Pneumonitida	63	59
Kolitida	46	26
Hepatitida	46	35
Nefritida a renální dysfunkce	17	27
Endokrinopatie	27	25

Kožní	7	7
Hypersenzitivita/Reakce na infuzi	6	9

^a odpovídajícími alespoň 40 mg prednisonu denně

^b frekvence vychází z počtu pacientů, u kterých se vyskytl imunitně podmíněný nežádoucí účinek

Imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

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

Ve skupině s monoterapií ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl hlášen průjem a kolitida jakékoliv závažnosti u 27 %, resp. 8 %. Frekvence závažného průjmu (stupeň 3 nebo 4) a závažné kolitidy (stupeň 3 nebo 4) byla 5 %. Střední čas do vzniku závažných nebo fatálních (stupeň 3 až 5) imunitně podmíněných gastrointestinálních nežádoucích účinků byl 8 týdnů (rozmezí 5 až 13 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu (definovanému jako zlepšení na mírný [stupeň 1] nebo nižší stupeň závažnosti nebo na stupeň na začátku studie) u většiny případů (90 %), s mediánem času od vzniku do ústupu 4 týdny (rozmezí 0,6 až 22 týdnů). V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice s ulceracemi nebo bez ulcerací a s lymfocytární a neurotrofální infiltrací.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt průjmu a kolitidy 46,7 % (209/448). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) resp. 0,4 % (2/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 5. Střední doba do nástupu byla 1,2 měsíců (rozpětí: 0,0-22,6). K vyléčení došlo u 186 pacientů (89,4 %) se střední dobou do vyléčení 3,0 týdnů (rozpětí: 0,1-159,4⁺).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt průjmu a kolitidy 28,2 % (154/547). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 10,4 % (57/547) resp. 4,9 % (27/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 4 nebo 5. Střední doba do nástupu byla 1,2 měsíců (rozpětí: 0,0-24,7). K vyléčení došlo u 140 pacientů (91,5 %) se střední dobou do vyléčení 2,4 týdnů (rozpětí: 0,1-103,1⁺).

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění 7,8 % (35/448). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,7 % (21/448), 1,1 % (5/448) resp. 0,2 % (1/448) pacientů. Jeden z případů pneumonitidy stupně 3 se během 11 dnů zhoršil a skončil úmrtím. Střední doba do nástupu byla 2,6 měsíců (rozpětí: 0,7-12,6). K vyléčení došlo u 33 pacientů (94,3%) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdnů (rozpětí: 0,3-35,1).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění 6,2 % (34/547). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 3,1 % (17/547) resp. 1,1 % (6/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5. Střední čas do nástupu byl 2,6 měsíce (rozpětí: 0,25-20,6). K vyléčení došlo u 31 pacientů (91,2 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdnů (rozpětí: 0,7-85,9⁺).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Ipilimumab je spojen se závažnou imunitně podmíněnou hepatotoxicitou. Fatální jaterní selhání bylo hlášené u <1% pacientů, kteří dostávali ipilimumab v dávce 3 mg/kg v monoterapii.

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

U pacientů léčených ipilimumabem v dávkách vyšších než doporučených v kombinaci s dakarbazinem se hepatotoxicita spojená s imunitním systémem vyskytovala častěji než u pacientů, kteří se léčili ipilimumabem 3 mg/kg v monoterapii.

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt abnormalit jaterních funkčních testů 29,5 % (132/448). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) resp. 1,8 % (8/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 5. Střední doba do nástupu byla 1,5 měsíců (rozpětí: 0,0-30,1). K vyléčení došlo u 124 pacientů (93,9 %) se střední dobou do vyléčení 5,1 týdnů (rozpětí: 0,1-106,9).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt abnormalit jaterních funkčních testů 18,5 % (101/547). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) resp. 1,6 % (9/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 5. Střední doba do nástupu byla 2,0 měsíců (rozpětí: 0,4-26,8). K vyléčení došlo u 86 pacientů (85,1 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdnů (rozpětí: 0,1⁺-82,9⁺).

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Ipilimumab je spojen se závažnými kožními nežádoucími účinky, které mohou být imunitně podmíněné. Fatální toxická epidermální nekrolýza (včetně SJS) byla hlášena u < 1 % pacientů, kteří dostávali ipilimumab v kombinaci s gp100 (viz bod 5.1). V klinických studiích a během postmarketinkového použití byla při podávání ipilimumabu vzácně hlášena léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Během postmarketingového použití byly hlášeny i případy pemfigoidu.

U monoterapie ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byla hlášena vyrážka a pruritus jakékoliv závažnosti u 26 % pacientů. Vyrážka způsobená ipilimumabem byla převážně mírná (stupeň 1) nebo středně těžká (stupeň 2) a odpovídala na symptomatickou terapii. Medián času do vzniku středně těžkých až těžkých nebo fatálních (stupeň 2 až 5) kožních nežádoucích účinků byl 3 týdny od začátku léčby (rozmezí 0,9 až 16 týdnů). Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu u většiny případů (87 %) s mediánem času od vzniku do ústupu 5 týdnů (rozmezí 0,6 až 29 týdnů).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt vyrážky 65,0 % (291/448). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 20,3 % (91/448) resp. 7,6 % (34/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 4 nebo 5. Střední doba do nástupu byla 0,5 měsíců (rozpětí: 0,0-19,4). K vyléčení došlo u 191 pacientů (65,9 %) se střední dobou do vyléčení 11,4 týdnů (rozpětí: 0,1-150,1⁺). Byly pozorovány vzácné případy SJS a TEN, některé z nich s fatálními následky (viz bod 4.2 a 4.4).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt vyrážky 48,8 % (267/547). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 13,7 % (75/547) resp. 3,7 % (20/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5. Střední doba do nástupu byla 0,9 měsíců (rozpětí: 0,0-17,9). K vyléčení došlo u 192 pacientů (72,2 %) se střední dobou do vyléčení 11,6 týdnů (rozpětí: 0,1-126,7⁺).

Imunitně podmíněné neurologické nežádoucí účinky

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

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce 5,1 % (23/448). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) resp. 0,7 % (3/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 5. Střední doba do nástupu byla 2,6 měsíců (rozpětí: 0,5-21,8). K vyléčení došlo u 21 pacientů (91,3 %) se střední dobou do vyléčení 2,1 týdnů (rozpětí: 0,1-125,1⁺).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce 8,8 % (48/547). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) resp. 0,5 % (3/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 5. Střední doba do nástupu byla 2,1 měsíců (rozpětí: 0,0-16,1). K vyléčení došlo u 37 pacientů (77,1 %) se střední dobou do vyléčení 13,2 týdnů (rozpětí: 0,1⁺-106,0⁺).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

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

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu byl výskyt vyrážky 25,2 % (113/448). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 14,5 % (65/448) resp. 1,3 % (6/448) pacientů. Hypofyzitida (včetně lymfocytické hypofyzitidy) stupně 2 a 3 se vyskytla u 5,8 % (26/448) resp. 2,0 % (9/448) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,4 % (2/448) resp. 0,7 % (3/448) pacientů. Nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin) stupně 2, 3 nebo 4 se vyskytla u 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448) resp. 0,2 % (1/448) pacientů. Diabetes mellitus stupně 1, 2, 3 a 4 a diabetická ketoacidóza stupně 4 byly hlášeny vždy u 0,2 % (1/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy endokrinopatie stupně 5. Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 1,9 měsíců (rozpětí: 0,0-28,1). K vyléčení došlo u 64 pacientů (45,4 %). Doba do vyléčení se pohybovala mezi 0,4 a 155,4⁺ týdnů.

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl výskyt poruch štítné žlázy 27,2 % (149/547). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 15,7 % (86/547) resp. 1,3 % (7/547) pacientů. Hypofyzitida se vyskytla u 4,0 % (22/547) pacientů. Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 0,5 % (3/547), 2,4 % (13/547) resp. 0,4 % (2/547) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 byl hlášen u 0,4 % (2/547) pacientů. Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) stupně 2, 3 nebo 4 se vyskytla u 2,9 % (16/547), 2,2 % (12/547) resp. 0,4 % (2/547) pacientů. Byl hlášen diabetes mellitus (včetně diabetu mellitu I. typu) (3x stupeň 2, 2x stupeň 3 a 3x stupeň 4) a diabetická ketoacidóza (1x stupeň 4). Nebyla hlášena žádná endokrinopatie stupně 5. Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 1,9 měsíců (rozpětí: 0,02-2,3). K vyléčení došlo u 76 pacientů (42,7 %). Doba do vyléčení se pohybovala mezi 0,4 a 130,3⁺ týdnů.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg byl výskyt hypersenzitivity/reakcí na infuzi 3,8 % (17/448), všechny případy dosahovaly závažnosti stupně 1 nebo 2. Případy stupně 2 byly hlášeny u 2,2 % (10/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy stupně 3 až 5.

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt hypersenzitivity/reakcí na infuzi 4,0 % (22/547), všechny případy dosahovaly závažnosti stupně 1 nebo 2. Případy stupně 2 byly hlášeny u 2,4 % (13/547) pacientů. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 3 až 5.

Immunogenita

Ke vzniku protilátek proti ipilimumabu došlo u méně než 2% pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali ipilimumab v klinických studiích fáze 2 a 3. U žádného nedošlo k hypersenzitivitě v místě vpichu infuze nebo v souvislosti s infuzí, ani k anafylaktickým reakcím. Neutralizační protilátky proti

ipilimumabu nebyly detekovány. Celkově nebylo pozorováno žádné spojení mezi vznikem protilátek a nežádoucích účinků.

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti ipilimumabu se výskyt protilátek proti ipilimumabu pohyboval od 6,3 do 8,4 %. Výskyt neutralizačních protilátek proti ipilimumabu se pohyboval od 0 do 0,3 %. Z pacientů, kteří byli hodnotitelní na přítomnost protilátek proti nivolumabu, byl výskyt protilátek proti nivolumabu 26 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny a 37,8 % při podání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. Výskyt neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl 0,5 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny a 4,6 % při podání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny.

Při podávání kombinace s nivolumabem se za přítomnosti protilátek proti ipilimumabu CL ipilimumabu nezměnila a neobjevila se žádná známka změny profilu toxicity.

Laboratorní abnormality u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg u melanomu bylo procento pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 2,8 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 1,2 % trombocytopenii, 0,5 % leukopenii, 6,7 % lymfopenii, 0,7 % neutropenii, 4,3 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 12,4 % zvýšené AST, 15,3 % zvýšené ALT, 1,2 % zvýšený celkový bilirubin, 2,4 % zvýšený kreatinin, 5,3 % hyperglykémii, 8,7 % zvýšenou amylázu, 19,5 % zvýšenou lipázu, 1,2 % hypokalcemii, 0,2 % mělo hypernatremii nebo hyperkalcemii, 0,5 % hyperkalemii, 0,3 % hypermagnezemií, 4,8 % hypokalemii a 9,5 % hyponatremii.

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg u RCC byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 3,0 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 0,7 % trombocytopenii, 0,6 % leukopenii, 5,1 % lymfopenii, 1,1 % neutropenii, 2,0 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 4,8 % zvýšené AST, 6,5 % zvýšené ALT, 1,1 % zvýšený celkový bilirubin, 2,1 % zvýšený kreatinin, 7,2 % hyperglykémii, 1,8 % hypoglykémii, 12,2 % zvýšenou amylázu, 20,1 % zvýšenou lipázu, 0,4 % hypokalcemii, 1,3 % hyperkalcemii, 2,4 % hyperkalemii, 1,1 % hypermagnezemií, 0,4 % hypomagnezemií, 1,9 % hypokalemii a 9,9 % hyponatremii.

d. Pediatrická populace

U dospívajících ve věku 12 let a starších nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Ve studii CA184070 nebyly u jediného pacienta ve věku 12 let a více, který byl léčen ipilimumabem v dávce 3 mg/kg, hlášeny žádné imunitně podmíněné nežádoucí příhody (irAR) \geq stupně 3. U 2 (25,0 %) z 8 pacientů léčených dávkou 5 mg/kg a 1 (11,1 %) z 9 pacientů léčených dávkou 10 mg/kg byly hlášeny nežádoucí příhody stupně 3–4. Žádná z příhod nebyla fatální. Typy irAR byly konzistentní se zkušeností u dospělých, přičemž nejčastěji byly napříč všemi skupinami hlášené irAR v následujících kategoriích příhod: gastrointestinální (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] a 44,4 % [10 mg/kg]), jaterní funkce (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) a kožní (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). V této studii nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané irAR. Ve spektru irAR hlášených u dospělých a pediatrických pacientů nebyly zřejmé žádné rozdíly.

Ve studii CA184178 nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané irAR a pozorované irAR se vyskytovaly s podobnou frekvencí a intenzitou a u podobných orgánových systémů jako ve studiích s dospělými. Dva pacienti ve skupině s dávkou 10 mg/kg měli ve studii endokrinní irAR stupně 1 a stupně 3 - hyperglykémii. Nebyly hlášeny žádné další endokrinní abnormality.

Přehled nežádoucích příhod u dospívajících ve věku 12 let a starších a u dospělých je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7: Souhrn nežádoucích příhod po až 4 dávkách ve výši 3, 5 a 10 mg/kg. Všichni léčeni pacienti

	Počet pacientů (%)						
	Věk ≥ 12 až 21 let			Věk 12 až < 18 let		Dospělí	
	Pokročilý melanom a nemelanomové solidní nádory			Pokročilý melanom		Pokročilý melanom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 sloučené	CA184004/007/008/022 sloučené
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Všechna úmrtí, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 22,2	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Úmrtí související s léčbou, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
SAEs, související s léčbou, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AE vedoucí k vysazení studijního přípravku, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AE související s léčbou a vedoucí k vysazení studijního přípravku, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
irAE, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AE související s léčbou, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 u CA184070, v.19.0 u CA184178, a v.12.1 u sloučených bezpečnostních dat u dospělých NA = nehodnoceno

U dospělých došlo k úmrtím uvedeným v této tabulce do 70 dnů od poslední dávky bez ohledu na souvislost. Úmrtí u pediatrických pacientů jsou případy ve studii během 30 dnů po poslední dávce kromě "Všechna úmrtí", ke kterým došlo >30 dní po poslední dávce. V CA184178 byla úmrtí hlášena přinejmenším 90 dní po poslední dávce.

Souvislost s ipilimumabem byla hlášena jako Možná, Pravděpodobná, Jistá nebo Chybějící ve studii CA184178 a ze sloučených bezpečnostních dat u dospělých a Související nebo Chybějící u studie CA184070.

Zkratky: SAEs = závažné nežádoucí příhody; AEs = nežádoucí příhody; irAEs = imunitně podmíněné nežádoucí příhody

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab je inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce CTLA-4, blokuje inhibiční signály indukované signální drahou přes CTLA-4, zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk, které se mobilizují, aby se zvýšil přímý imunitní útok T-buněk proti nádorovým buňkám. Blokáda CTLA-4 může také snížit funkci regulačních T-buněk, což může také přispívat k protinádorové imunitní odpovědi. Ipilimumab může selektivně depletovat regulační T-buňky v nádorovém mikroprostředí, tím se zvýší poměr mezi intratumorálními efektorovými T-buňkami a regulačními T-buňkami, a to vede ke smrti nádorových buněk.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s melanomem, kteří dostávali ipilimumab, se střední absolutní počet lymfocytů v periferní krvi (ALC) zvýšil během indukčního dávkovacího období. Ve studiích fáze 2 bylo toto zvýšení závislé na dávce. Ve studii MDX010-20 (viz bod 5.1) zvýšil ipilimumab v dávce 3 mg/kg s gp100 nebo bez ní hodnotu ALC během indukčního dávkovacího období, ale žádná významná změna v ALC nebyla pozorována v kontrolní skupině pacientů, kteří dostávali hodnocenou peptidovou vakcínu gp100. V periferní krvi pacientů s melanomem bylo pozorováno průměrné zvýšení v procentu aktivovaných HLA-DR+ CD4+ a CD8+ T buněk po léčbě ipilimumabem, které je v souladu s mechanismem účinku. Průměrné zvýšení procenta centrálních paměťových (CCR7+ CD45RA-) CD4+ a CD8+ T buněk a menší, ale významné zvýšení procenta efektorových paměťových (CCR7-CD45RA-) CD8+ T buněk bylo také pozorováno po léčbě ipilimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Další informace o klinické účinnosti a bezpečnosti v souvislosti s doporučeným dávkováním nivolumabu podávaného v monoterapii následující po kombinované terapii s ipilimumabem naleznete v SmPC pro nivolumab.

Na základě modelování vlivu dávky/expozice na účinnost a bezpečnost nebyly nalezeny žádné klinicky signifikantní rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkou nivolumabu ve výši 240 mg každé 2 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny. U RCC dále nebyly na základě tohoto modelování nalezeny klinicky signifikantní rozdíly mezi dávkou nivolumabu ve výši 480 mg každé 4 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny.

Klinické studie

Melanom

Výhoda celkového přežití (OS) ipilimumabu v doporučené dávce 3 mg/kg u pacientů s předlčeným pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla prokázána ve studii fáze 3 (MDX010-20). Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS, aktivními mozgovými metastázami, virem lidské imunodeficiency (HIV), hepatitidou B a hepatitidou C nebyli zařazeni do klinické studie MDX010-20. Klinické studie vyloučily pacienty s výkonnostním stavem ECOG > 1 a slizničním melanomem. Pacienti bez jaterních metastáz, kteří měli výchozí AST > 2,5x HHN, pacienti s jaterními metastázami, kteří měli výchozí AST > 5 x HHN, a pacienti s výchozím celkovým bilirubinem ≥ 3 x HHN byli také vyloučeni.

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

MDX010-20

Dvojitě zaslepená studie fáze 3 zahrnovala pacienty s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, kteří byli dříve léčeni režimy obsahujícími jedno a více z následujících: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin nebo karboplatina. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:1:1 k podání ipilimumabu 3mg/kg + hodnocenou peptidovou vakcínu gp100 (gp100), monoterapii ipilimumabem, v dávce 3 mg/kg nebo pro samotný gp100. Všichni pacienti byli typu HLA-A2*0201. Tento HLA typ podporuje imunitní prezentaci gp100. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich výchozí stav mutace genu BRAF. Pacienti dostávali ipilimumab každé 3 týdny celkem 4 dávky dle tolerance (indukční terapie). Pacienti se zjevnou nádorovou zátěží zvyšující se před dokončením indukčního období pokračovali v indukční terapii dle tolerance, pokud měli adekvátní výkonnostní status. Hodnocení odpovědi nádoru na ipilimumab bylo provedeno přibližně ve 12. týdnu, po dokončení indukční terapie.

Další léčba ipilimumabem (přeléčení) byla nabízena těm, u nichž došlo k vývoji PD po úvodní klinické odpovědi (PR nebo CR) nebo po SD (dle modifikovaných kritérií WHO) > 3měsíce od prvního hodnocení nádoru. Primární koncový parametr byl OS (celkové přežití) ve skupině s ipilimumabem + gp100 vs. skupina gp100. Klíčové sekundární koncové parametry byly OS ve skupině s ipilimumabem+ gp100 vs. skupina s monoterapií ipilimumabem a ve skupině s monoterapií ipilimumabem vs. skupina s gp100.

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

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

V analýze podskupin byl sledovaný přínos terapie pro celkové přežití (OS) konzistentní ve většině podskupin pacientů (M [metastázy]-stadium, předchozí interleukin-2, výchozí hladina LDH, věk, pohlaví a typ a počet předchozích terapií). U žen starších 50 let však byla data podporující přínos terapie ipilimumabem pro celkového přežití omezena. Protože analýza podskupin zahrnovala pouze nízký počet pacientů, nemohou být z těchto dat vyvozeny žádné definitivní závěry.

Medián a odhadované hodnoty celkového přežití v 1 roce a ve 2 letech jsou uvedeny v tabulce 8.

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

^a Peptidová vakcína gp100 je experimentální kontrola.

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

Pro pacienty, kteří vyžadovali přeléčení, byl BORR 38 % (3/8 pacientů) ve skupině s monoterapií ipilimumabem a 0 % ve skupině s gp100. Míra kontroly choroby (DCR, definovaná jako CR+PR+SD)

byla 75 % (6/8 pacientů) a 0 %. Protože počet pacientů v těchto analýzách byl omezený, nelze vyvodit žádné definitivní závěry o účinnosti přelčení ipilimumabem.

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

CA184-169

Do dvojité zaslepené studie fáze 3 byli zařazeni pacienti s neresekovatelným melanomem stadia III nebo IV (s předchozí léčbou melanomu nebo bez ní). Celkem bylo randomizováno 727 pacientů, z toho 362 k užívání ipilimumabu v dávce 3 mg/kg a 365 k užívání ipilimumabu 10 mg/kg každé 3 týdny, vždy ve 4 dávkách. Ve skupině s dávkou ipilimumabu 10 mg/kg byl medián OS (95% CI) 16 měsíců (11,63; 17,84) a ve skupině s dávkou ipilimumabu 3 mg/kg byl medián OS (95% CI) 12 měsíců (9,86; 13,27). Srovnání celkového přežití mezi ipilimumabem v dávkách 10 mg/kg a 3 mg/kg ukázalo HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; P-hodnota = 0,04). V přežití bez progresu (PFS) nebyl zjištěn mezi skupinami s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg statisticky významný rozdíl. (HR 0,89 při 95% CI 0,76; 1,04 a P-hodnota log-rank testu = 0,1548). BORR byla u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg podobná. BORR byla 15,3 % (95% CI: 11,8;19,5) u skupiny s 10 mg/kg a 12,2 % (95% CI: 9,0; 16,0) u skupiny s 3 mg/kg. Ipilimumab v dávce 10 mg/kg byl spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s dávkou 3 mg/kg. Výskyt závažných nežádoucích účinků činil u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg 37 % a 18 %, přičemž 3 nejčastější nežádoucí účinky byly průjem (10,7 % vs 5,5 %), kolitida (8,0 % vs 3,0 %) a hypofyzitida (4,4 % vs 1,9 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení se u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg vyskytly u 31 % a 19 % pacientů, s nežádoucími účinky vedoucími k úmrtí 4, resp. 2 pacientů.

U doporučené dávky 3 mg/kg byl medián OS v podskupině žen ≥ 50 let ve srovnání s celkovou populací podobný: (11,40 vs 11,53 měsíců). Medián OS v podskupině s mozkovými metastázami na začátku léčby byl u doporučené dávky 3 mg/kg 5,67 měsíců.

Další studie

Ukazatele OS u ipilimumabu 3 mg/kg v monoterapii u pacientů bez předchozí chemoterapie sdružených z klinických studií fáze 2 a 3 (N=78; randomizovaných) a u dosud neléčených pacientů ze dvou retrospektivních observačních studií (N=273 a N=157) byly celkově konzistentní. Ve dvou observačních studiích mělo v okamžiku diagnózy pokročilého melanomu 12,1 % a 33,1 % pacientů metastázy v mozku. Medián OS a odhadovaný výskyt přežití po 1, 2, 3 a 4 letech jsou uvedeny v tabulce 9. Odhadovaná četnost jednoročního, dvouletého a tříletého přežití byla u pacientů (N=78), kteří dosud nepodstoupili chemoterapii a kteří byli sdruženi z klinických studií fáze 2 a 3, 54,1% (95% IS: 42,5 - 65,6), 31,6% (95% IS: 20,7 - 42,9) a 23,7% (95% IS: 14,3 - 34,4).

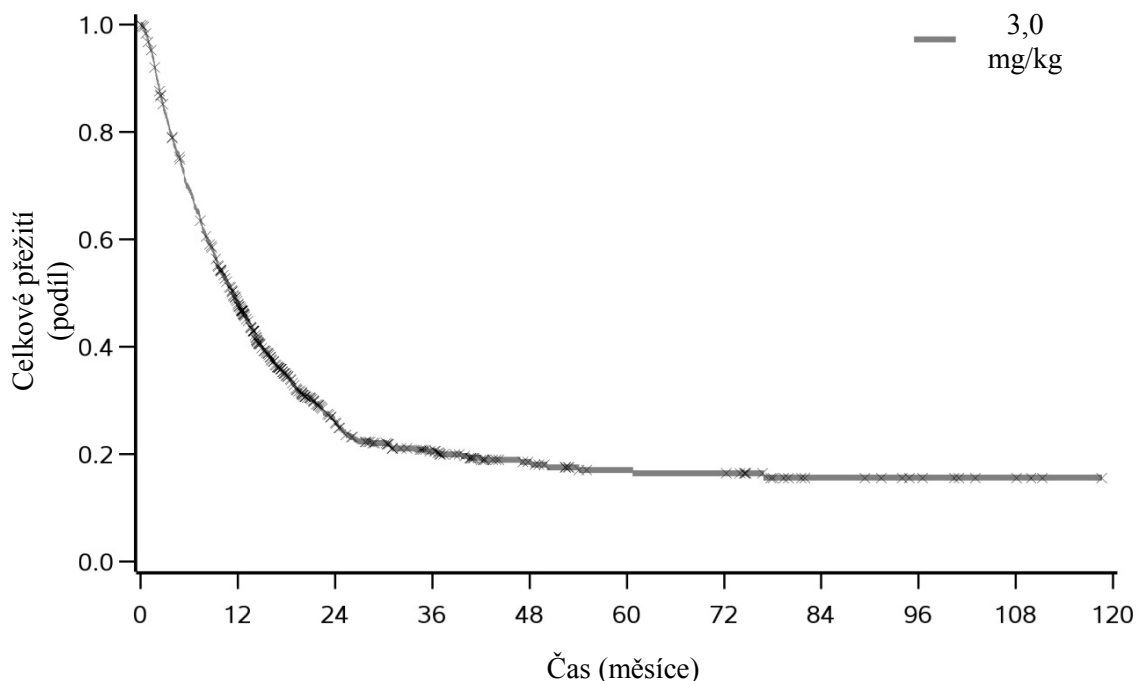
Tabulka 9: Celkové přežití v observačních studiích		
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Medián OS (95% CI)	14 měsíců (12,8-18,7)	10 měsíců (7,0-12,8)
OS v 1. roce % (95 % CI)	59 % (52,5-64,3)	44 % (35,5; 51,4)
OS v 2. roce % (95% CI)	39 % (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
OS ve 3. roce % (95% CI)	31 % (25,5-36,7)	22 % (15,5-29,2)
OS ve 4. roce % (95% CI)	26 % (20,4-31,3)	22 % (15,5-29,2)

Pacienti s mozkovými metastázami měli ve studii CA184332 medián OS 7 měsíců (95% CI: 5,06-12,81) a pacienti bez mozkových metastáz měli medián OS 14,1 měsíců (95% CI: 9,96-neurčeno).

Pacienti s mozkovými metastázami měli ve studii CA184338 medián OS 6,3 měsíců (95% CI: 3,2-12,0) a pacienti bez mozkových metastáz měli medián OS 17,7 měsíců (95% CI: 13,6-12,1).

Přínos léčby ipilimumabem (v dávce 3 mg/kg) pokud jde o dlouhodobé přežití je doložen sloučenou analýzou OS dat z klinických studií s pacienty s předléčeným i dosud neléčeným maligním melanomem (N = 965). Kaplan-Meierova křivka OS ukazuje plateau, které začíná přibližně v roce 3 (míra OS = 21 % [95 % IS: 17-24]) a trvá u některých pacientů až do roku 10 (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Celkové přežití u ipilimumabu 3 mg/ml ve sloučené analýze



Počet s rizikem											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo nivolumab v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v monoterapii (CA209067)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem, 1 mg/kg, nivolumabu 3 mg/kg ve srovnání s ipilimumabem 3 mg/kg v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209067). Rozdíly mezi oběma skupinami obsahujícími nivolumab byly hodnoceny deskriptivně. Studie zahrnovala dospělé pacienty s potvrzeným neresekovatelným melanomem ve III. nebo IV. stádiu. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Byli zahrnuti pacienti, kteří neměli předchozí systémovou protinádorovou terapii neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu. Předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní terapie byla povolena, pokud byla ukončena alespoň 6 měsíců před randomizací. Pacienti s aktivní autoimunitní chorobou, okulárním/uveálním melanomem nebo aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni.

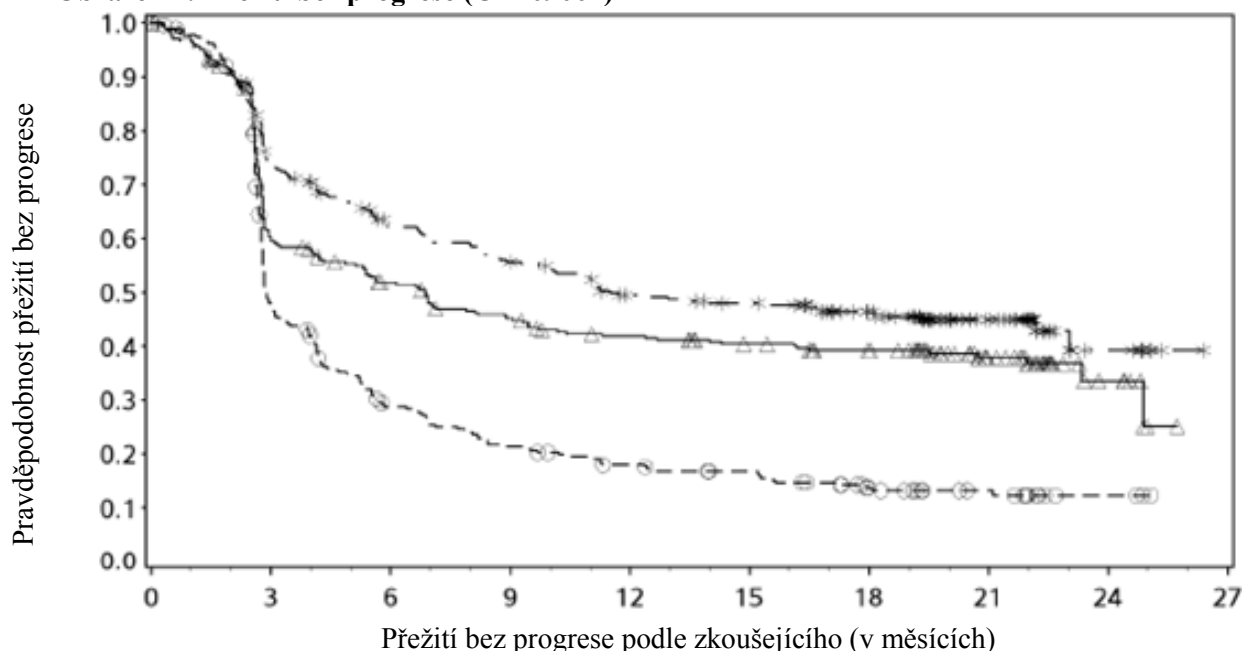
Celkem 945 pacientů bylo randomizováno k užívání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (n = 314), nivolumabu v monoterapii (n = 316) nebo ipilimumabu v monoterapii (n = 315). Pacienti v rameni s kombinací dostávali 1 mg/kg nivolumabu v 60minutové a 3 mg/kg ipilimumabu v 90minutové intravenózní infuzi každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále 3 mg/kg nivolumabu v monoterapii každé 2 týdny. Pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem dostávali nivolumab 3 mg/kg každé 2 týdny. Pacienti ve srovnávacím rameni dostávali 3 mg/kg ipilimumabu a placebo nivolumabu intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále placebo každé 2 týdny. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ exprese na nádorových buňkách), BRAF statusu a M stádía podle American Joint Committee on Cancer (AJCC) systému. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba tolerována. Vyhodnocení účinků léčby na tumor bylo provedeno 12 týdnů po randomizaci a dále každých 6 týdnů během

prvního roku a potom každých 12 týdnů. Společným primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresce a OS. Byla rovněž hodnocena ORR a doba trvání odpovědi.

Základní charakteristiky na začátku studie byly ve všech třech léčebných skupinách vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozpětí: 18 až 90 let), 65 % pacientů byli muži a 97 % byli běloši. ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (73 %) nebo 1 (27 %). Většina pacientů měla chorobu stádia IV podle AJCC (93 %); 58 % mělo onemocnění stádia M1c při vstupu do studie. Dvacet dva procent pacientů mělo předchozí adjuvantní terapii. Třicet dva procent pacientů mělo melanom pozitivní na BRAF mutaci; 26,5 % pacientů mělo expresi PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 5 %. Čtyři procenta pacientů měla mozkové metastázy v anamnéze a 36 % mělo hladinu LDH při vstupu do studie vyšší než ULN. U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Výsledky PFS (s minimální dobou následného sledování 18 měsíců) jsou uvedeny na obrázku 2 (veškerá randomizovaná populace), obrázku 3 (5% úroveň nádorové exprese PD L1) a obrázku 4 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

Obrázek 2: Přežití bez progresce (CA209067)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + Ipilimumab

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Nivolumab

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ipilimumab

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

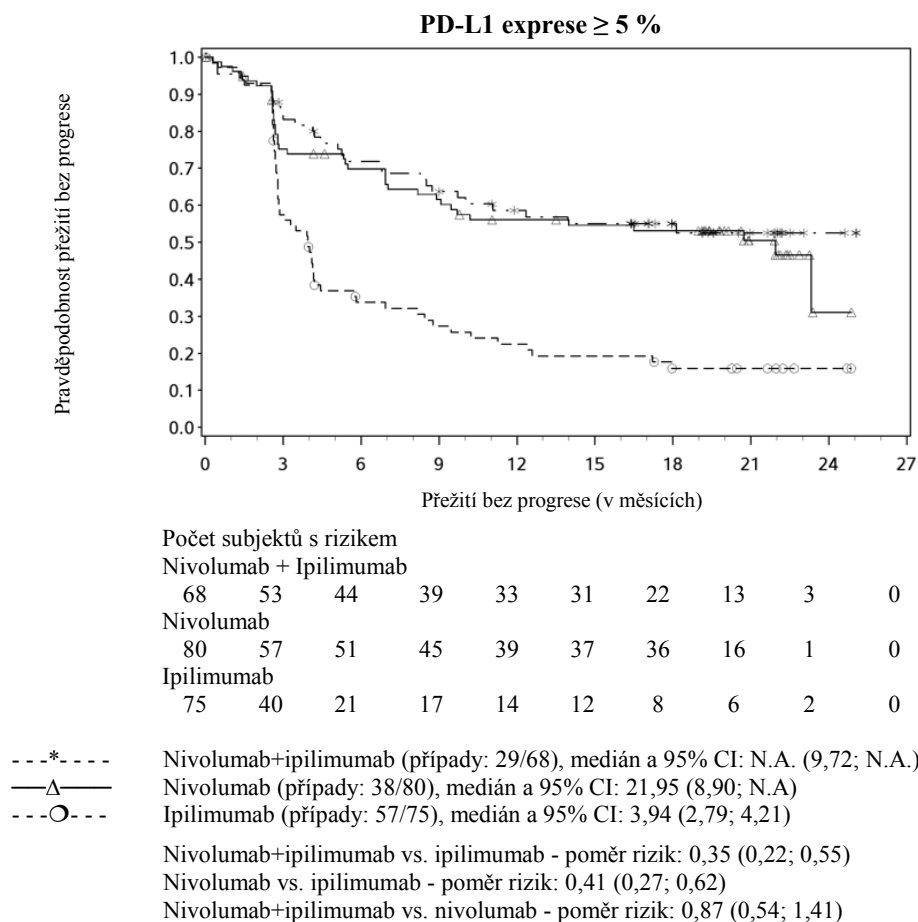
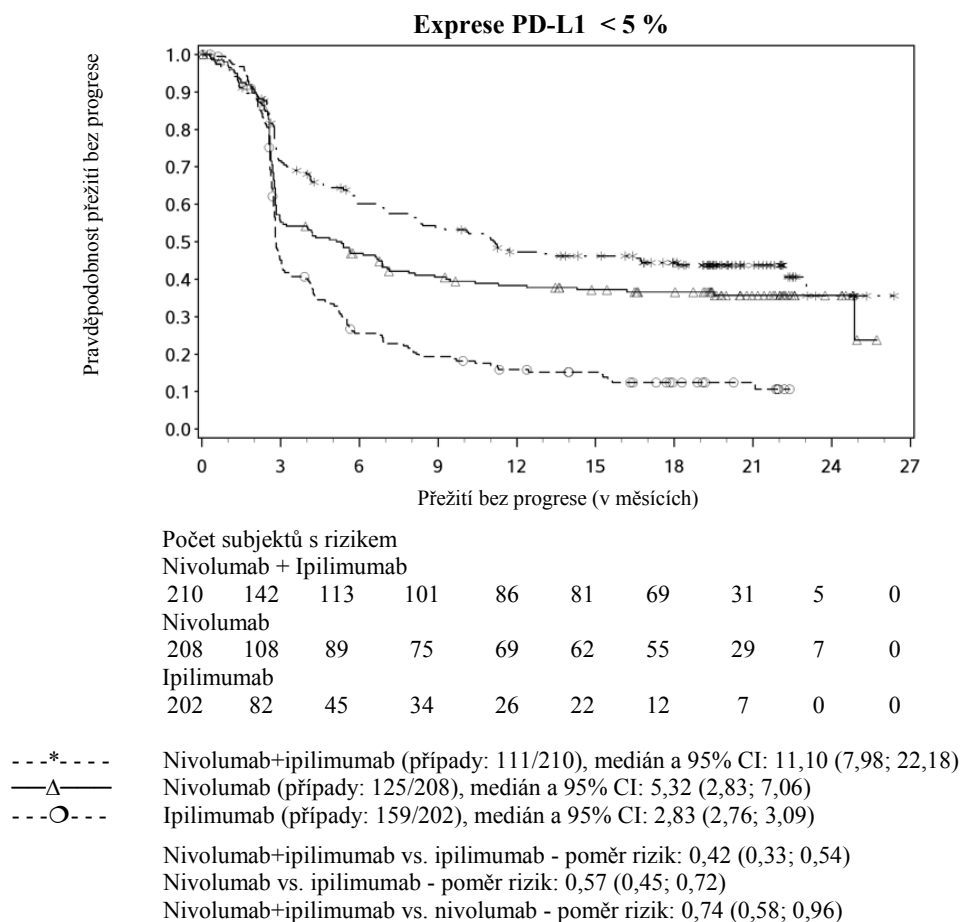
- *--- Nivolumab+ipilimumab (případy: 161/314), medián a 95% CI: 11,50 (8,90; 22,18).
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 49 % (44; 55)
- Δ— Nivolumab (případy: 183/316), medián a 95% CI: 6,87 (4,34; 9,46).
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 42 % (36; 47)
- Ipilimumab (případy: 245/315), medián a 95% CI: 2,89 (2,79; 3,42).
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 18 % (14; 23)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (9,5% CI): 0,42 (0,32; 0,56); p-hodnota: $< 0,0001$

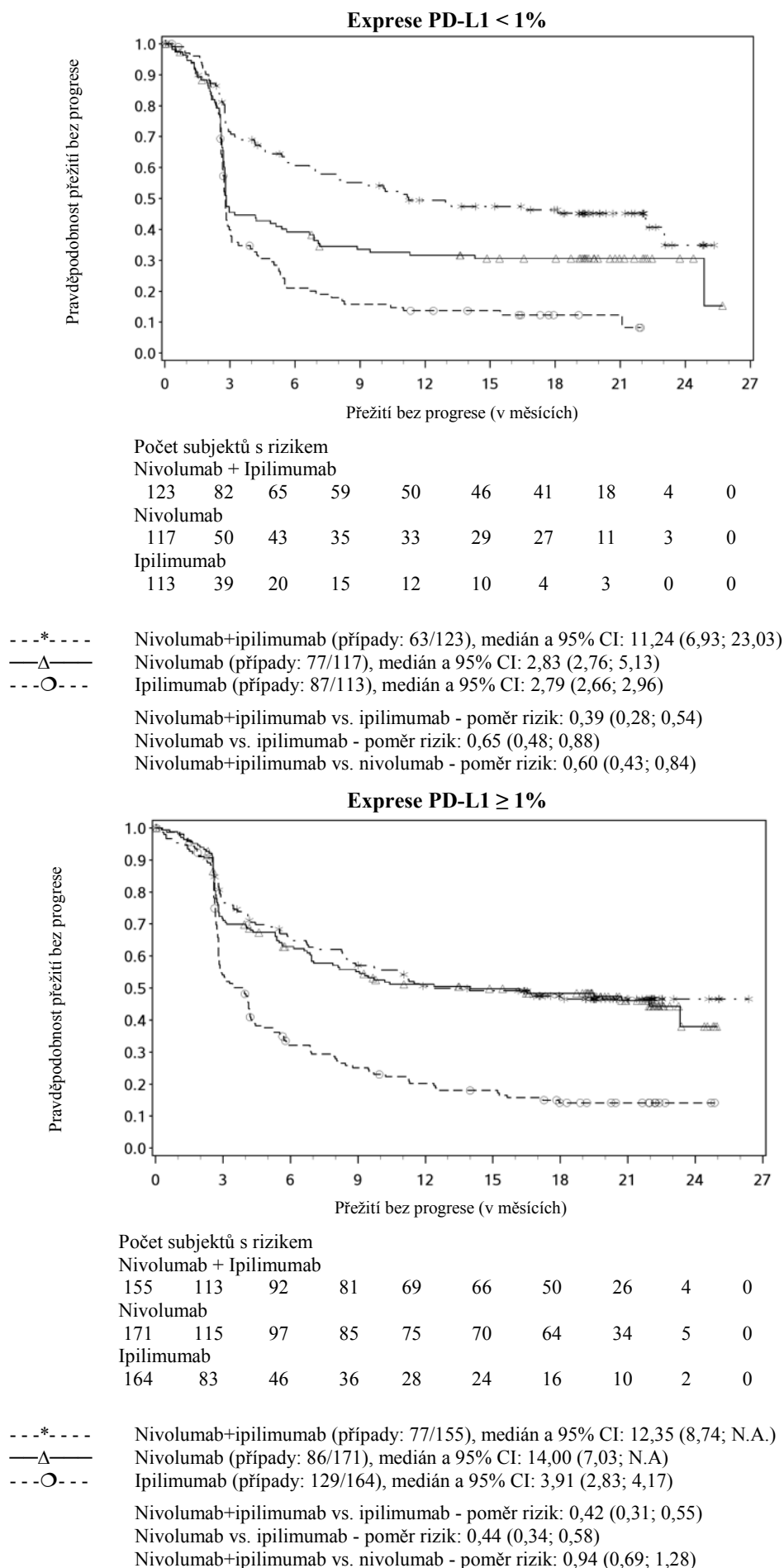
Nivolumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (9,5% CI): 0,55 (0,42; 0,73); p-hodnota: $< 0,0001$

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (deskriptivní analýza) - HR (9,5% CI): 0,76 (0,62; 0,95)

Obrázek 3: Přežití bez progresce podle exprese PD-L1 5% hranice (CA209067)



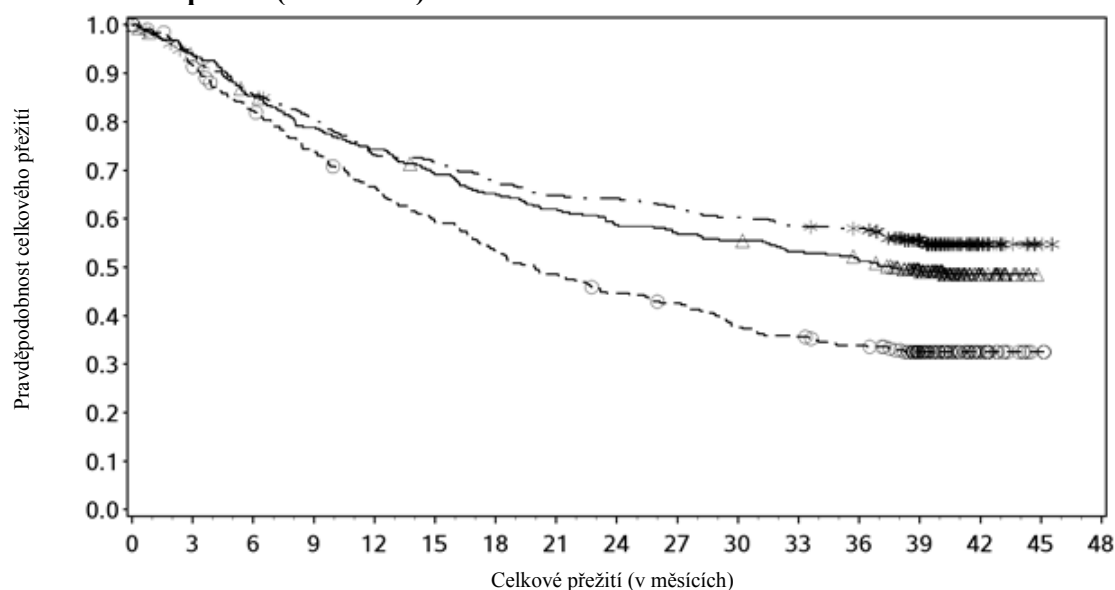
Obrázek 4: Přežití bez progresse podle exprese PD-L1 1% hranice (CA209067)



Finální analýza OS se uskutečnila, když byli všichni pacienti sledováni alespoň 28 měsíců. Výsledky OS při další analýze provedené po sledování v délce minimálně 36 měsíců potvrzují závěry původní analýzy. Výsledky OS z této následné analýzy jsou uvedeny na obrázku 5 (všichni randomizovaní pacienti), obrázku 6 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1) a v tabulce 10 (5% úroveň nádorové exprese PD-L1).

V analýze OS nebyly zohledněny následně podané terapie. Následná systémová terapie byla podávána u 31,8 %, 44,3 % a 62,2 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem. Následná imunoterapie (včetně anti-PD1 terapie, anti-CTLA-4 protilátky nebo jiné imunoterapie) byla podávána u 14,6 %, 29,1 % a 44,1 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem.

Obrázek 5: Celkové přežití (CA209067) - minimální doba sledování až 36 měsíců



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + Ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

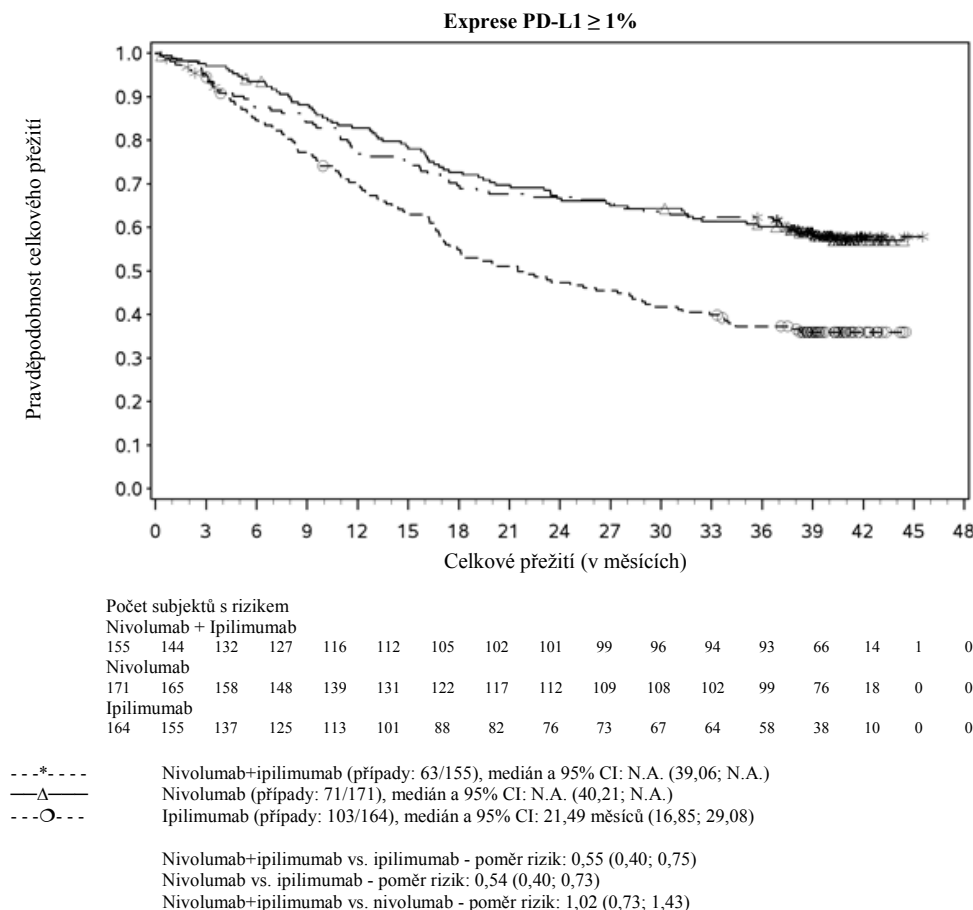
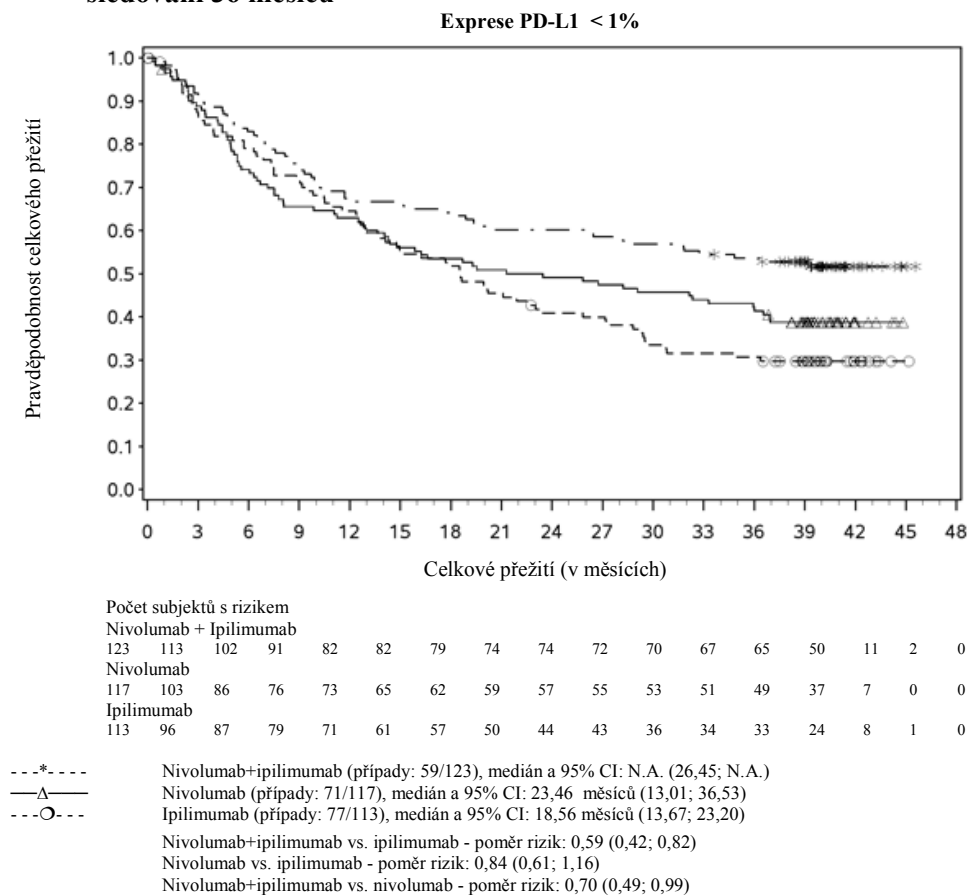
---*--- Nivolumab+ipilimumab (případy: 139/314), medián a 95% CI: N.A. (38,18; N.A.)
 Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 73 % (68; 78), 24 měsících: 64 % (59; 69) a 36 měsících: 58 % (52; 63)
 —△— Nivolumab (případy: 158/316), medián a 95% CI: 37,59 měsíců (29,08; N.A.)
 Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 74% (69; 79), 24 měsících: 59% (53; 64) a 36 měsících: 52% (46; 57)
 ---○--- Ipilimumab (případy: 206/315), medián a 95% CI: 19,94 měsíců (16,85; 24,61)
 Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 67% (61; 72), 24 měsících: 45% (39; 50) a 36 měsících: 34% (29; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (9,5% CI): 0,55 (0,45; 0,69); p-hodnota: <0,0001

Nivolumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (95% CI): 0,65 (0,53; 0,80); p-hodnota: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (deskriptivní analýza) - HR (95% CI): 0,85 (0,68; 1,07)

Obrázek 6: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 1% hranice(CA209067) - minimální doba sledování 36 měsíců



Tabulka 10: Přehled celkového přežití podle exprese PD-L1: 5% hranice - (CA209067) - minimální doba sledování 36 měsíců

Nádorová exprese PD-L1	n	nivolumab + ipilimumab Medián OS (95% CI)	n	ipilimumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab Medián OS (95% CI)		ipilimumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	208	35,94 (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Medián OS (95% CI)		nivolumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = nedosaženo

Minimální doba sledování pro analýzu ORR byla 28 měsíců. Odpovědi jsou shrnuty v tabulce 11.

Tabulka 11: Objektivní odpověď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivní odpověď	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	53,3 (64,4)	39,1 (50,3)	14,9 (23,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (vs. ipilimumab)	6,50	3,54	
(99,5% CI)	(3,81; 11,08)	(2,10; 5,95)	
Kompletní odpověď (CR)	54 (17 %)	47 (15 %)	14 (4 %)
Částečná odpověď (PR)	131 (42 %)	94 (30 %)	46 (15 %)
Stabilní onemocnění (SD)	36 (12 %)	31 (10 %)	67 (21 %)
Trvání odpovědi			
Medián (rozmezí) v měsících	nedosaženo (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Podíl trvání odpovědi ≥12 měsíců	64 %	70 %	53 %
Podíl trvání odpovědi ≥24 měsíců	50 %	49 %	32 %
ORR (95% CI) podle nádorové exprese PD-L1			
<5%	56 % (49,2; 63,0) n = 210	42 % (35,5; 49,3) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥5%	74 % (61,4; 83,5) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
<1%	55% (45,2; 63,5) n = 123	35% (26,5; 44,4) n = 117	19% (11,9; 27,0) n = 113
≥1%	65% (57,1; 72,6) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	19% (13,2; 25,7) n = 164

“+” označuje cenzorované sledování

V obou ramenech obsahujících nivolumab byl prokázán významný přínos v PFS a OS a vyšší ORR ve srovnání se samotným ipilimumabem. Zjištěné výsledky PFS v 18 měsících následného sledování a výsledky ORR a OS ve 28 měsících následného sledování byly konzistentně potvrzeny u všech

podskupin pacientů včetně těch členěných podle ECOG skóre, BRAF statusu, M stádia, věku, mozkových metastáz v anamnéze a hladiny LDH na počátku léčby. Tento nález byl v souladu s výsledky OS s minimálním následným sledováním 36 měsíců.

U 128 pacientů, kteří přerušili užívání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem kvůli nežádoucím účinkům, dosahoval po následném sledování v délce 18 měsíců medián PFS 16,7 měsíců (95% CI: 10,2; NA). U 131 pacientů, kteří přerušili užívání kombinace kvůli nežádoucím účinkům dosahoval po následném sledování v délce 28 měsíců ORR 71 % (93/131), přičemž 20 % (26/131) pacientů dosáhlo kompletní odpovědi a medián OS nebyl dosažen.

U obou ramen obsahujících nivolumab byl prokázán vyšší výskyt objektivní odpovědi než u ipilimumabu bez ohledu na úroveň exprese PD-L1. ORR byl po 28 měsících následného sledování u kombinace nivolumabu s ipilimumabem vyšší než u monoterapie nivolumabem napříč úrovněmi exprese PD-L1 (tabulka 11), přičemž množství kompletních odpovědí se promítlo do zlepšení celkového OS s nejlepším celkovou odpovědí z kompletní odpovědi odpovídající zlepšené míře přežití.

Po 28 měsících následného sledování nebyl medián trvání odpovědi u pacientů s úrovní exprese PD-L1 ≥ 5 % dosažen v žádném rameni: v kombinaci (rozmezí: $0^+ - 31,6^+$), v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí $2,8 - 30,6^+$), a v rameni s ipilimumabem (rozmezí $1,4 - 30,6^+$). U nádorové exprese PD-L1 < 5 % nebyl medián trvání odpovědi dosažen v rameni s kombinací (rozmezí: $0^+ - 33,3^+$) a v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí: $0^+ - 32,3^+$) a činil 18,2 měsíců (rozmezí: $0,0^+ - 31,5^+$) v rameni s monoterapií ipilimumabem.

S ohledem na relevantní kritéria nádorové odpovědi a PFS a OS nelze spolehlivě stanovit žádnou jasnou hranici pro expresi PD-L1. Na základě výsledků komplexní analýzy byly identifikovány charakteristiky pacienta a nádoru (ECOG skóre fyzické aktivity, M stadium, vstupní LDH, BRAF status, PD-L1 status a pohlaví), které mohou ovlivnit výsledek přežití.

Účinnost dle BRAF statusu: Po 18 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem mediánu PFS 15,5 měsíců (95% CI: 8,0; NA) resp. 11,3 měsíců (95% CI: 8,3; 22,2), zatímco pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem měli medián PFS 5,6 měsíců (95% CI: 2,8; 9,3), resp. 7,1 měsíců (95% CI: 4,9; 14,3). Po 28 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ORR 67,6 % (95% CI: 57,7; 76,6; n = 102) resp. 54,7 % (95% CI: 47,8; 61,5; n = 212), zatímco pacienti randomizovaní k nivolumabu v monoterapii měli medián ORR 36,7 % (95% CI: 27,2; 47,1; n = 98) resp. 48,2 % (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Po 28 měsících sledování nebyl medián OS dosažen v žádném z ramen obsahujících nivolumab a to bez ohledu na BRAF status. Poměr rizik pro OS u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem proti nivolumabu v monoterapii byl 0,71 (95% CI: 0,45; 1,13) u pacientů s BRAF[V600] pozitivní mutací a 0,97 (95% CI: 0,74; 1,28) u BRAF wild-type pacientů.

Randomizovaná studie fáze 2 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a ipilimumabem (CA209069)

Studie CA209069 byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 2 hodnotící bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se samotným ipilimumabem u 142 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, se vstupními kritérii podobnými jako ve studii CA209067 a primární analýzou pacientů s BRAF wild-type melanomem (77 % pacientů). Zkoušejícím hodnocená ORR byla 61 % (95% CI: 48,9; 72,4) v rameni s kombinací (n = 72) vs 11 % (95% CI: 3,0; 25,4) v rameni s ipilimumabem (n = 37). Odhadovaná míra OS po 2 a 3 letech byla 68 % (95% CI: 56; 78), resp. 61 % (95% CI: 49; 71), u kombinace (n = 73) a 53 % (95% CI: 36, 68), resp. 44 % (95% CI: 28; 60), u ipilimumabu (n = 37).

Renální karcinom (RCC)

Randomizovaná studie fáze 3 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem proti sunitinibu (CA209214)

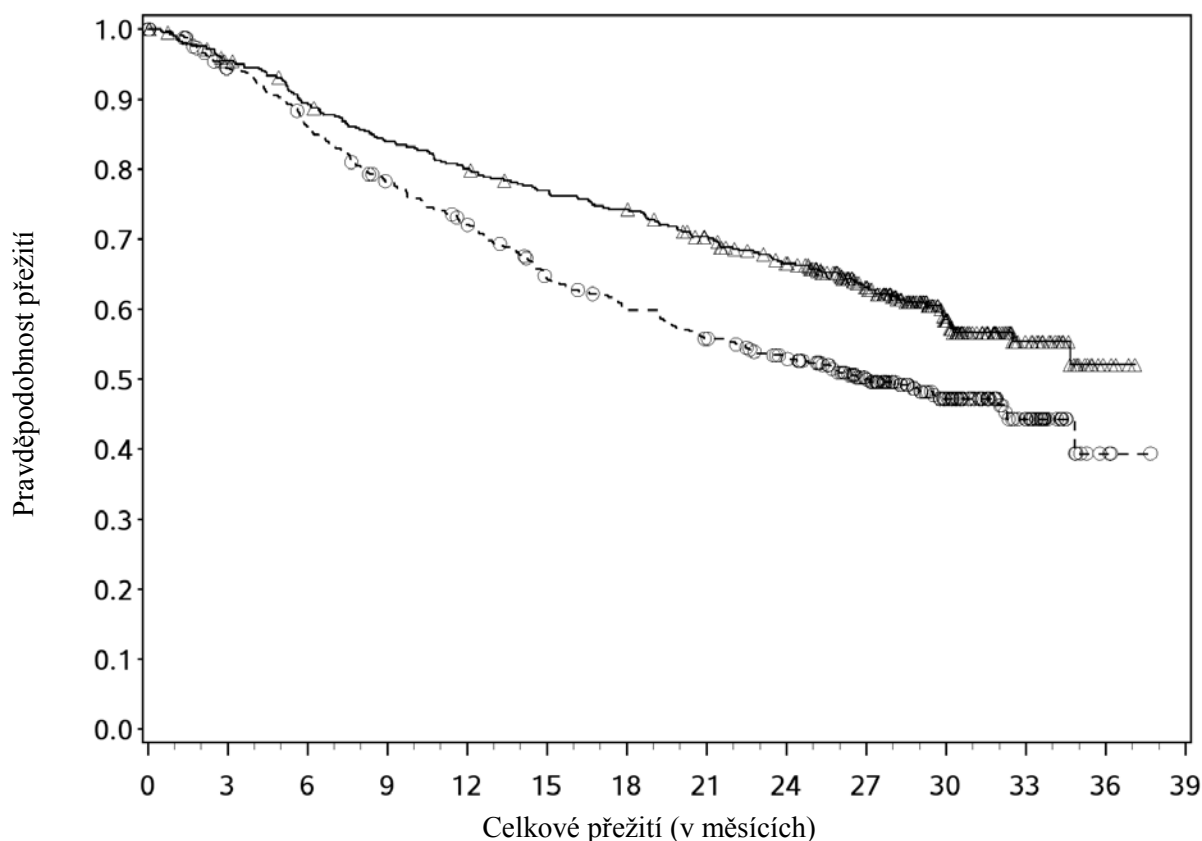
Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209214). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s dosud neléčeným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem ledviny s komponentou světlých buněk. Populace pro stanovení primární účinnosti zahrnovala pacienty se středním až vysokým rizikem, s 1 až 6 prognostickými rizikovými faktory podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritérií (méně než jeden rok od první diagnózy renálního karcinomu do randomizace, skóre podle Karnofského < 80 %, hladina hemoglobinu méně než dolní hranice normy, korigovaná hladina vápníku vyšší než 10 mg/dl, počet trombocytů více než horní hranice normy a absolutní počet neutrofilů vyšší než horní hranice normy). Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na stav nádorového PD-L1. Pacienti se skóre podle Karnofského < 70 % a pacienti s mozgovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického IMDC skóre a oblasti.

Do studie bylo randomizováno celkem 1096 pacientů, z čehož mělo 847 pacientů středně/vysoce rizikový RCC a dostávali buď ipilimumab v dávce 1 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek a následně nivolumab v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo sunitinib (n = 422) 50 mg denně podávaný perorálně 4 týdny, následovaný 2týdenní přestávkou v každém cyklu. Léčba trvala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla tolerována. První hodnocení nádoru se provedlo 12 týdnů po randomizaci, pak následovalo každých 6 týdnů během prvního roku a dále každých 12 měsíců do progresu nebo ukončení léčby, k čemu došlo později. Léčba po progresi hodnocené zkoušejícím podle definice RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl pacient klinický prospěch a podle zhodnocení zkoušejícím léčbu toleroval. Primárním kritériem účinnosti bylo OS, ORR a PFS určené Blinded Independent Central Review (BICR) u pacientů se středním/vysokým rizikem.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 61 let (rozpětí: 21-85) přičemž 38 % pacientů bylo ≥ 65 let a 8 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (73 %) a běloši (87 %) a 31 % resp. 69 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 až 80 % resp. 90 až 100 %. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 0,4 roku jak u ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg, tak u sunitinibu. Střední doba trvání léčby byla 7,9 měsíců (rozpětí: 1 den – 21,4⁺ měsíců) u pacientů léčených ipilimumabem s nivolumabem 7,8 měsíců (rozpětí: 1 den – 20,2⁺ měsíců) u pacientů léčených sunitinibem. U 29 % pacientů pokračovalo podávání ipilimumabu s nivolumabem i po progresi onemocnění.

Kaplan-Meierovy křivky pro OS (s minimálním následným sledováním v délce 24 měsíců) u pacientů se středním/vysokým rizikem jsou znázorněny na obrázku 7.

Obrázek 7: Kaplan-Meierovy křivky OS u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + Ipilimumab

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (případy: 166/425), medián a 95,0% CI: NA (32,49; NA)

--○-- Sunitinib (případy: 209/422), medián a 95,0% CI: 26,97 (22,08; 34,83)

U pacientů se středním až vysokým rizikem byl přínos v OS v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem pozorován bez ohledu na PD-L1 nádorovou expresi. Medián OS pro úroveň nádorové PD-L1 exprese $\geq 1\%$ nebyl u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem dosažen a činil 19,61 měsíců v rameni sunitinibu (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). U nádorové PD-L1 exprese $< 1\%$, byl medián OS 34,7 měsíců u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 32,2 měsíců v rameni sunitinibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92). (0,54; 0,92)

Ve studii CA209214 bylo také randomizováno 249 pacientů s příznivým rizikem podle kritérií IMDC k nivolumabu s ipilimumabem (n = 125) nebo sunitinibu (n = 124). Tito pacienti nebyli hodnoceni v rámci populace pro stanovení primární účinnosti. OS u pacientů s příznivým rizikem dostávajících nivolumab s ipilimumabem dosáhlo proti skupině sunitinibu poměru rizik 1,13 (95% CI: 0,64, 1,99; p = 0,6710).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem v první linii u pacientů s RCC s pouze nesvětlobuněčnou histologií.

Výsledky účinnosti u pacientů se středním až vysokým rizikem jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Celkové přežití		
Případy	140 (33 %)	188 (45 %)
Poměr rizik ^a (99,8 % CI) p-hodnota ^{b, c}		0,63 0,44 (0,89) < 0,0001
Medián (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95% CI)		
ve 6 měsících	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
ve 12 měsících	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Přežití bez progresse		
Případy	228 (53,6%)	228 (54,0 %)
Poměr rizik ^a (99,1% CI) p-hodnota ^{b, h}		0,82 0,64 (1,05) 0,0331
Medián (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrzená objektivní odpověď (BICR)	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95% CI)	36,9 (46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^d p-hodnota ^{e, f}		16,0 (9,8; 22,2) < 0,0001
Kompletní odpověď (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Částečná odpověď (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilní onemocnění (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Medián doby trvání odpovědi^g		
Měsíce (rozpětí)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

^a Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

^c p-hodnota je porovnávána s alpha 0,002, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^d Rozdíl zohledňuje podskupiny.

^e Založeno na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu.

^f p-hodnota je porovnávána s alpha 0,001, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^g Vypočteno za použití Kaplan-Meierovy metody.

^h p-hodnota je porovnávána s alpha 0,009, aby se dosáhlo statistické významnosti.

“+” označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

Když všichni pacienti dosáhli minimální délky následného sledování 24 měsíců, byla provedena aktualizovaná analýza OS (viz obrázek 7). V okamžiku této analýzy byl poměr rizik 0,66 (99,8 % CI 0,48-0,91) s 166/425 případy v rameni s kombinací a s 209/422 případy v rameni sunitinibu. Po 18 měsících byl výskyt OS 74,3 (95% CI 69,8-78,2) u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 59,9 (95% CI 54,9-64,5) u sunitinibu. Po 24 měsících byl výskyt OS 66,5 (95% CI 61,8-70,9) u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 52,9 (95% CI 47,9-57,7) u sunitinibu.

Pacienti ve věku ≥ 75 let a starší představovali ve studii CA209214 8 % všech pacientů se středním nebo vysokým rizikem a kombinace ipilimumabu s nivolumabem vykazovala numericky nižší účinek v OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48-1,95) v této podskupině vzhledem k celkové populaci. Vzhledem k malé velikosti této podskupiny nelze z těchto údajů učinit konečné závěry.

Pediatrická populace

Studie CA184070 byla multicentrická otevřená studie fáze 1 s eskalací dávky ipilimumabu u pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok až ≤ 21 let s měřitelným/hodnotitelným, neléčitelným, recidivujícím nebo rezistentním solidním maligním nádorem bez léčebné možnosti standardní terapií. Studie zahrnovala 13 pacientů ve věku < 12 let a 20 pacientů ve věku ≥ 12 let. Ipilimumab byl podáván každé 3 týdny ve 4 dávkách a dále každých 12 týdnů, pokud se neprojevila dávku omezující toxicita (DLT) a progresi onemocnění. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a farmakokinetika (PK). Z pacientů ve věku 12 let s pokročilým melanomem byl ipilimumab v dávce 5 mg/kg podáván 3 pacientům a ipilimumab v dávce 10 mg/kg 2 pacientům. U dvou pacientů s ipilimumabem v dávce 5 mg/kg bylo dosaženo stabilního onemocnění, v jednom případě s trváním > 22 měsíců.

Studie CA184178 byla nerandomizovaná multicentrická otevřená studie fáze 2 u dospívajících pacientů ve věku od 12 do < 18 let s neresekovatelným maligním melanomem stádia III nebo IV po předchozí léčbě nebo bez ní. Ipilimumab byl podáván každé 3 týdny ve 4 dávkách. Primární cílový parametr účinnosti byl výskyt 1letého přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti výskyt nejlepší celkové odpovědi (BORR), stabilní onemocnění (SD), výskyt kontroly onemocnění (DCR) a přežití bez progresi (PFS) vycházejí z kritérií WHO a byly určeny podle hodnocení zkoušejícího. Hodnotilo se i celkové přežití (OS). Hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno v týdnu 12. Všichni pacienti byli sledováni alespoň 1 rok. Ipilimumab v dávce 3 mg/kg byl podáván čtyřem pacientům a ipilimumab v dávce 10 mg/kg byl podáván osmi pacientům. Většina pacientů byli muži (58 %) a běloši (92 %). Medián věku byl 15 let. U jednoho pacienta s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg bylo dosaženo stabilního onemocnění po dobu 260 dní a u jednoho s ipilimumabem v dávce 10 mg/kg po dobu přibližně 14 měsíců. Dva pacienti léčení ipilimumabem v dávce 10 mg/kg měli částečnou odpověď, v jednom případě trvala déle než 1 rok. Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti v CA184178		
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 4	Ipilimumab 10 mg/kg n= 8
OS v 1 roce (%) (95% CI)	75 % (12,8; 96,1)	62,5 % (22,9; 86,1)
BORR (%) (95% CI)	0 % (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95% CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	18,2 (8,9; 18,2)	nedosažen (5,2; NE)

^a NE= nelze stanovit

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ipilimumabu byla hodnocena u 785 pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali indukční dávky v rozmezí od 0,3 do 10 mg/kg podávané jednou za 3 týdny, celkem 4 dávky. Bylo zjištěno, že C_{max} , C_{min} a AUC ipilimumabu je proporcionální ve vyšetřovaném dávkovém rozmezí. Při opakovaném podávání ipilimumabu každé 3 týdny bylo zjištěno, že se clearance s časem nemění, a byla pozorována minimální systémová akumulace, jak dokládá akumulací index 1,5násobek nebo méně. Ustálený stav ipilimumabu byl dosažen třetí dávkou. Na základě populační farmakokinetické analýzy byly získány následující průměrné (procenta variačního koeficientu) parametry pro ipilimumab: terminální poločas je 15,4 dnů (34,4 %), systémová clearance 16,8 ml/hod (38,1 %) a distribuční objem v ustáleném stavu 7,47 l (10,1 %). Průměrná (procenta variačního koeficientu) C_{min} ipilimumabu dosažená v ustáleném stavu s indukčním režimem 3 mg/kg byla 19,4 μ g/ml (74,6 %).

Clearance ipilimumabu se zvyšovala se zvyšující se tělesnou hmotností a zvyšující se hladinou LDH na počátku léčby, nicméně při dávkování na základě tělesné hmotnosti není úprava dávky při zvýšené hladině LDH nebo vyšší tělesné hmotnosti nutná. Clearance nebyla ovlivněna věkem (rozmezí 23-88

let), pohlavím, současným užíváním budesonidu nebo dakarbazinu, výkonnostním stavem, HLAA2*0201 stavem, lehkou poruchou funkce jater, poruchou funkce ledvin, imunogenitou nebo předcházející protinádorovou léčbou. Vliv rasy nebyl vyšetřován, protože nebyly k dispozici dostatečné údaje u jiných etnických skupin než bělochů. Nebyly provedeny žádné kontrolované studie hodnotící farmakokinetiku ipilimumabu v pediatrické populaci ani u pacientů s jaterní a renální poruchou.

Na základě analýzy odezvy po expozici 497 pacientů s pokročilým melanomem byl ukazatel OS nezávislý na předchozí systémové protinádorové léčbě, ale zvyšoval se s vyššími koncentracemi C_{minss} ipilimumabu v plazmě.

YERVOY v kombinaci s nivolumabem: Při podání ipilimumabu 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 1 mg/kg nedošlo k žádnému ovlivnění CL ipilimumabu nivolumabem.

Při podání v kombinaci neměly protilátky proti ipilimumabu na CL ipilimumabu žádný vliv.

YERVOY v kombinaci s nivolumabem: Pokud byl ipilimumab v dávce 1 mg/kg podáván v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg, klesla clearance ipilimumabu o 1,5 % a clearance nivolumabu se zvýšila o 1 %, což nebylo považováno za klinicky významné. Pokud byl ipilimumab v dávce 3 mg/kg podáván v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg, zvýšila se clearance ipilimumabu o 9 % a clearance nivolumabu o 29 %, což nebylo považováno za klinicky významné.

Pokud byl podáván v kombinaci s nivolumabem, zvýšila se clearance ipilimumabu v přítomnosti protilátek proti ipilimumabu o 5,7 % a clearance nivolumabu se zvýšila v přítomnosti protilátek proti nivolumabu o 20 %. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze dat z klinických studií u pacientů s metastazujícím melanomem neovlivnilo již existující mírné a středně závažné poškození ledvin clearance ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje již existující těžké poruchy funkce ledvin jsou omezené a nelze určit případnou potřebu úpravy dávkování.

Porucha funkce jater

V populační farmakokinetické analýze dat z klinických studií u pacientů s metastazujícím melanomem neovlivnilo již existující mírné poškození jater clearance ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje u již existující středně závažné poruchy funkce jater jsou omezené a nelze určit případnou potřebu úpravy dávkování. V klinických studiích se nevyskytl žádný pacient s již existující závažnou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Na základě populační PK analýzy využívající sloučená data od 565 pacientů ze 4 studií fáze 2 u dospělých (n=521) a ze 2 pediatrických studií (n=44), se clearance ipilimumabu zvyšuje se stoupající tělesnou hmotností na začátku studie. Věk (2-87 let) nemá na clearance ipilimumabu žádný klinicky významný vliv. Odhadovaný geometrický průměr clearance u dospívajících pacientů ve věku ≥12 až <18 let je 8,72 ml/h. Expozice u dospívajících je srovnatelná s expozicí dospělých léčených stejnou dávkou v mg/kg. Na základě simulace u dospělých a pediatrických pacientů se dosahuje u doporučené dávky 3 mg/kg každé 3 týdny u obou skupin srovnatelné expozice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity intravenózní opakované dávky u opic byl ipilimumab obvykle dobře tolerován. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky byly pozorovány vzácně (~3 %) a zahrnovaly kolitidu (která vedla v jedno úmrtí), dermatitidu a infuzní reakce (možná v důsledku akutního uvolnění

cytokinů v důsledku rychlé injekce). Snížení hmotnosti štítné žlázy a varlat bylo pozorováno v jedné studii bez doprovodných histopatologických nálezů, klinický význam těchto zjištění není znám.

Účinek ipilimumabu na prenatální a postnatální vývoj byl zkoumán ve studii u opic cynomolgus. U březích opic, které dostávaly ipilimumab každé 3 týdny od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, hladiny (AUC) odpovídaly expozici klinické dávce ipilimumabu 3 mg/kg nebo i vyšší dávce. Během prvních dvou trimestrů nebyly zaznamenány žádné s léčbou spojené nežádoucí účinky na reprodukci. Od začátku třetího trimestru byl u obou skupin s ipilimumabem vyšší výskyt potratu, narození mrtvého plodu, předčasného narození (s odpovídající nižší porodní hmotností) a úmrtnosti mláďat ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat; tyto nálezy byly závislé na dávce. Navíc vývojové externí nebo viscerální abnormality byly identifikovány v urogenitálním systému 2 mláďat, které byly vystaveny ipilimumabu *in utero*. Jedno mládě, samička, měla unilaterální renální agenezi levé ledviny a močovodu, a jedno mládě, sameček, měl uzavřenou močovou trubici ve spojení s močovou obstrukcí a subkutánní skrotální edém. Souvislost těchto malformací s léčbou je nejasná.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol-hydrochlorid
Chlorid sodný
Mannitol (E421)
Kyselina pentetová
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička
3 roky

Po otevření

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení: 1.

40 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení: 1.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Výpočet dávky:

Monoterapie ipilimumabem nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem:

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

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

Příprava infuze:

Dávejte pozor na to, abyste zajistili aseptické zacházení při přípravě infuze.

Přípravek YERVOY může být používán pro intravenózní podání buď:

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

KROK 1

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

KROK 2

- Přeneste koncentrát do sterilní vyprázdněné skleněné lahvičky nebo intravenózního vaku (z PVC nebo z jiného materiálu).
- Pokud je to vhodné, nařeďte požadovaný objem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). K usnadnění přípravy může být také koncentrát přenesen přímo do předplněného vaku obsahujícího příslušný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml

(0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Jemně infuzi promíchejte manuálním otáčením.

Podání:

Infuze přípravku YERVOY se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Podávejte infuzi přípravku YERVOY nitrožilně po dobu 30 nebo 90 minut v závislosti na dávce.

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

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

Infuze přípravku YERVOY je kompatibilní s:

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011
Datum posledního prodloužení: 21. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2019

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