

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YERVOY 50 mg/10 ml IV infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İpilimumab 5 mg/ml

10 ml'lik bir flakon 50 mg ipilimumab içerir.

İpilimumab rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-CTLA-4 monoklonal antikordur (IgG1κ).

Yardımcı madde(ler):

Çözeltinin her ml'si 0.1 mmol sodyum, yani 2.30 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre)

Berrak ilâ az opalesan, renksiz ilâ açık sarı likittir, içinde az miktarda partikül olabilir ve pH değeri 7.0, osmolaritesi ise 260-300 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

Daha önce en az bir seri sistemik tedavi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş rezeke edilemeyen relaps veya metastatik erişkin malign melanom hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde

YERVOY'un önerilen indüksiyon rejimi 3 haftada bir 90 dakikalık bir sürede intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg olmak üzere toplam 4 dozdur. Yeni lezyonların ortaya çıkmasına ya da var olan lezyonların büyümesine bakılmaksızın, hastalar tolere ettikleri sürece, bütün indüksiyon rejimini (4 doz) almalıdırlar. Tümörün verdiği yanıtı, ancak indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra değerlendirmek gerekir.

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFTs) ve tiroid fonksiyon testleri, başlangıçta ve de her bir YERVOY dozunun uygulanmasından önce değerlendirilmelidir. Buna ek olarak, diyare ve kolit dahil olmak üzere immün bağlantılı advers reaksiyonlara ilişkin her bir belirti veya semptom, YERVOY tedavisi sırasında değerlendirilmelidir (bkz Tablo 1A, 1B ve bölüm 4.4).

Tedavinin tamamen bırakılması ya da dozların atlanması

İmmün bağlantılı advers reaksiyonları tedavi etmek için bir dozun atlanması ya da YERVOY tedavisinin tamamen kesilerek yüksek dozda sistemik kortikosteroid veya bazı vakalarda ek bir immünosüpresif tedavinin başlatılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Dozun azaltılması önerilmez. Bir advers reaksiyon nedeni ile atlanan dozların yerine başka dozlar uygulanmamalıdır.

Planlanan dozları bir daha uygulamamak ya da atlamak için Tablo 1A ve 1B’de gerekli açıklamalar yapılmıştır. İmmün sistem ile ilgili advers reaksiyonların tedavisi için detaylı bilgi bölüm 4.4’te verilmiştir.

Tablo 1A YERVOY’un tamamen bırakılması gereken durumlar	
Aşağıdaki advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda YERVOY tamamen kesilir. Bu advers reaksiyonların tedavisinde ayrıca, immün sistem ile ilgili olduğu kanıtlanırsa veya bundan şüphelenilirse yüksek dozda sistemik kortikosteroidin kullanılması da gerekebilir (detaylı tedavi bilgisi için bölüm 4.4’e bakılabilir)	
<u>Ciddi veya yaşamı tehdit edici advers reaksiyonlar</u>	NCI-CTCAE v3 Derece^a
Gastrointestinal: Ciddi semptomlar (karın ağrısı, şiddetli diyare ya da dışkı miktarında kayda değer değişiklik, dışkıda kan, gastrointestinal hemoraji, gastrointestinal perforasyon)	▪ Derece 3 veya 4 diyare ya da kolit
Hepatik: Ciddi aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) veya total bilirubin artışı veya hepatotoksitesite semptomları	▪ AST veya ALT > 8 x ÜNL ya da ▪ Total bilirubin > 5 x ÜNL
Deri: Ciltte yaşamı tehdit eden kızarıklıklar (Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz dahil) veya günlük aktiviteleri etkileyen ya da tıbbî müdahale gerektiren ciddi yaygın kaşıntı	▪ Derece 4 kızarıklık veya Derece 3 kaşıntı
Nörolojik: Yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen şiddetli motor veya duysal nöropati	▪ Derece 3 veya 4 motor veya duysal nöropati
Diğer organ sistemleri^b: (örn, nefrit, pnömonit, pankreatit, non-infeksiyöz myokardit)	▪ ≥ Derece 3 immün sistem ile ilgili reaksiyonlar ^c ▪ ≥ Derece 2 topikal immünosüpresif tedaviye yanıt vermeyen immün bağlantılı göz rahatsızlıkları için

^a Toksikite dereceleri National Cancer Institute Advers Olay Terminoloji Kriterlerine uygundur. Versiyon 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b İmmün sistem ile ilgili olduğu kanıtlanan veya olduğundan şüphelenilen herhangi diğer organ sisteminin advers reaksiyonları CTCAE’ye göre derecelendirilmelidir. YERVOY’u kesme kararı olayın şiddetine göre alınmalıdır.

^c Hormon replasman tedavisi ile kontrol edilen şiddetli (Derece 3 veya 4) endokrinopatisi olan hastalar, tedaviye devam edebilir.
ÜNL= üst normal limit

Tablo 1B Planlanan YERVOY dozlarının atlanması gereken durumlar	
Aşağıdaki immün sistem ile ilgili advers reaksiyonların görüldüğü hastaların YERVOY dozları^a atlanır. Detaylı tedavi bilgisi bölüm 4.4'te verilmiştir.	
<u>Hafif ila orta şiddette advers reaksiyonlar</u>	Aksiyon
Gastrointestinal: Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen, uzun süren (5-7 gün) veya nükseden orta şiddette diyare veya kolit	1. Advers reaksiyon düzelip Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer planlanan bir sonraki dozdan önce düzelirse, tedaviye bir sonraki planlı dozla devam edilir. 3. Eğer planlanan bir sonraki dozdan önce düzelmezse, düzelene kadar dozlar atlanır ve tedavi planına kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise YERVOY kesilir.
Hepatik: Transaminazlarda (AST veya ALT > 5 ilâ ≤8 x ÜNL) ya da total bilirubin düzeylerinde (> 3 ilâ ≤5 x ÜNL) orta şiddette yükselmeler	
Deri: Orta ile ciddi seviyede (Derece 3) ^b cilt kızarıklıkları veya etiyolojisine bakmaksızın yaygın/yoğun kaşıntı	
Endokrin: Endokrin bezlerinde, hormon replasman tedavisi veya yüksek dozda immünosüpresif tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan hipofizit ve tiroidit gibi şiddetli advers reaksiyonlar	
Nörolojik: Orta şiddette (Derece 2) ^b açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı veya duysal nöropati (4 günden uzun süren)	
Orta şiddetteki diğer advers reaksiyonlar^c	

^a YERVOY dozunun azaltılması önerilmez. Bir advers reaksiyon nedeniyle atlanan dozların yerine başkaları uygulanmamalıdır.

^b Toksikite dereceleri National Cancer Institute Advers Olay Terminoloji Kriterlerine uygundur. Versiyon 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c İmmün bağlantılı olduğu düşünülen diğer organ sistemi advers reaksiyonları CTCAE'ye göre derecelendirilmelidir. Dozu kesme kararı olayın şiddetine göre verilmelidir.

ÜNL = üst normal limit

Uygulama şekli:

Önerilen infüzyon periyodu 90 dakikadır.

YERVOY dilue edilmeden intravenöz yolla uygulanabildiği gibi enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür çözeltisi veya enjeksiyonluk 50 mg/ml (%5) glukoz çözeltisinde 1 ila 4 mg/ml arası konsantrasyonlara seyreltilebilmektedir.

YERVOY, intravenöz push veya bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önceki hazırlama talimatları bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır. YERVOY 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı (≥ 65 yaşında) ve daha genç (<65 yaşında) hastalar arasında genel güvenlilik ya da etkililik farklılıkları rapor edilmemiştir. Bu popülasyonda spesifik doz ayarı gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, hafif ilâ orta şiddette renal disfonksiyonu olan hastalarda spesifik bir doz ayarı yapmak gerekmez (bkz bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik bir doz ayarı yapmak gerekmez (bkz. bölüm 5.2). Başlangıçta transaminaz düzeyleri $\geq 5 \times \text{ÜNL}$ ya da bilirubin düzeyleri $> 3 \times \text{ÜNL}$ olan hastalarda YERVOY dikkatli uygulanmalıdır (bkz bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

YERVOY, etki mekanizmasına bağlı olabilen artmış veya aşırı immün aktivite sonucu ortaya çıkan enflamatuvar advers reaksiyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (immün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar). Ciddi veya yaşamı tehdit edici olabilen immün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar, gastrointestinal, karaciğer, deri, sinir, endokrin veya diğer organ sistemlerini içerebilmektedir. Çoğu immün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar indüksiyon döneminde görülmüş olsa bile, son YERVOY dozu uygulandıktan aylar sonra ortaya çıkanlar da bildirilmiştir.

Farklı bir etiyoloji saptanmadıkça, diyare, artan dışkı frekansı, kanlı dışkı, KCFT değerlerinde artış, deri döküntüsü ve endokrinopati, enflamatuvar advers reaksiyon olarak değerlendirilmeli ve YERVOY ile ilişkili olarak düşünülmelidir. Yaşamı tehdit eden komplikasyonları minimize etmek için erken teşhis ve uygun tedavi gereklidir.

İmmün sistem ile ilgili ciddi advers reaksiyonların tedavisi için ilave immünosüpressif tedavi ile birlikte veya bu tedaviler olmaksızın yüksek dozda sistemik kortikosteroid gerekli olabilir. İmmün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar için YERVOY'a özgü tedavi rehberleri aşağıda verilmiştir.

İmmün bağlantılı gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY ciddi immün bağlantılı gastrointestinal reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon nedeni ile ölümler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bir Faz 3 ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanoma çalışmasında (MDX010-20, bkz. bölüm 5.1) 3 mg/kg dozunda YERVOY monoterapisi alan hastalarda şiddetli ya da fatal (Derece 3-5) immün bağlantılı gastrointestinal reaksiyonlar, tedaviye başlandıktan sonra ortalama 8 haftada (aralık: 5 ilâ 13 hafta) görülmüştür. Protokolde tanımlanan tedavi kılavuzlarıyla, vakaların büyük bir bölümünde (%90) düzelme (hafif [Derece 1] veya daha düşük şiddete veya başlangıçtaki şiddete gerileme olarak tanımlanır) görülmüş olup, olayın ortaya çıkması ile düzelmesi arasında geçen ortalama süre 4 haftadır (aralık: 0.6 ilâ 22 hafta).

Hastalar immün bağlantılı kolit, diyare ya da gastrointestinal perforasyonu akla getiren gastrointestinal belirti ve semptomlar açısından gözlenmelidir. Klinik durum diyare, bağırsak hareketlerinde artış, karın ağrısı veya ateşli ya da ateşsiz hematozezi (dışkıda kan) içerebilir. Enfeksiyöz veya diğer alternatif etyolojileri bertaraf etmek için YERVOY'a başladıktan sonra ortaya çıkan diyareyi ya da koliti zamanında değerlendirmek gerekir. Klinik çalışmalarda immün bağlantılı kolit ülserasyon ile birlikte veya ülserasyon olmadan mukoza enflamasyonu ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Diyare ile kolitin tedavi önerileri semptomların şiddetine göre belirlenir (NCI-CTCAE v3 başına şiddeti derecelendirme sınıflandırması). Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 ya da 2) diyaresi (günde 6 defaya kadar dışkılama) olan veya hafif ilâ orta şiddette kolitten şüphelenilen (örn, karın ağrısı veya dışkıda kan) hastalar YERVOY'a devam edebilirler. Semptomatik tedavi (örn, loperamid, sıvı replasmanı) ve yakın gözlem önerilir. Eğer hafif ilâ orta şiddetteki semptomlar tekrarlar veya 5-7 gün sürerse planlanan YERVOY dozu atlanmalıdır ve kortikosteroid tedavisine (örn günde bir defa 1 mg/kg oral prednison ya da eşdeğeri) başlanmalıdır. Derece 0-1 veya başlangıç düzeyine geri dönerse bir sonraki planlanan dozdan itibaren YERVOY'a kalınan yerden devam edilebilir. Advers reaksiyon nedeniyle atlanan dozların yerine yenileri konmamalıdır (bkz bölüm 4.2).

Ciddi (Derece 3 veya 4) diyare ya da kolitin geliştiği hastalarda YERVOY tamamen kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2) ve sistemik yüksek dozda intravenöz kortikosteroid tedavisine derhal başlanmalıdır (Klinik çalışmalarda 2 mg/kg/gün metilprednisolon kullanılmıştır.). Diyare ve diğer semptomlar kontrol edildikten sonra, klinik değerlendirme doğrultusunda kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda hızla azaltınca (<1 aylık sürelerde) bazı hastalarda diyare veya kolit nüksetmiştir. Hastalarda gastrointestinal perforasyon ya da peritonit belirtileri değerlendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda elde edilen kortikosteroid-refrakter diyare ya da kolit tedavisi deneyimi sınırlıdır. Ancak, kortikosteroid rejimine alternatif bir immünosüpresif ajan eklenmesi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda kontrendike olmadığı sürece 5 mg/kg'lık tek bir infliksimab dozu eklenmiştir. Gastrointestinal perforasyondan veya sepsisten şüpheleniliyorsa infliksimab kullanılmamalıdır. (İnfliksimab Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.)

İmmün bağlantılı hepatotoksisite

YERVOY ciddi immün bağlantılı hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda ölümcül hepatik yetmezlik rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8).

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda orta ilâ ciddi şiddette ya da fatal (Derece 2-5) immün bağlantılı hepatotoksisite, tedaviye başladıktan sonra 3 ilâ 9 hafta içinde ortaya çıkmıştır. Protokolde tanımlanan tedavi kılavuzları ile, iyileşme süresi 0.7 ilâ 2 hafta olmuştur.

Erken laboratuvar değişiklikleri immün bağlantılı hepatitin göstergesi olabileceği için her YERVOY dozundan önce hepatik transaminaz ve bilirubin değerlendirilmelidir (bkz bölüm 4.2). Klinik semptom görülmeyen durumlarda KCFT yükselmeleri olabilir. Enfeksiyonlar, tümör progresyonu veya birlikte kullanılan ilaçlar dahil diğer hepatik yaralanma nedenlerini bertaraf etmek için AST ve ALT ya da total bilirubin artışı değerlendirilip düzelene kadar gözlemlenmelidir. İmmün bağlantılı hepatotoksitesi olan hastaların karaciğer biyopsilerinde akut enflamasyon belirtilerine rastlanmıştır (nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar).

YERVOY'a bağlı olduğundan şüphelenilen AST veya ALT $>5- \leq 8 \times \text{ÜNL}$ aralığında ya da total bilirubin $>3- \leq 5 \times \text{ÜNL}$ aralığında yükselmesi olan hastalarda YERVOY'un planlanan dozu atlanmalı ve KCFT düzelene kadar gözlenmelidir. KCFT seviyeleri düzeldikten sonra AST ve ALT $\leq 5 \times \text{ÜNL}$ ve total bilirubin $\leq 3 \times \text{ÜNL}$, YERVOY tedavisine bir sonraki planlı dozdan itibaren

devam edilebilir. Advers reaksiyon nedeni ile atlanan dozların yerine yenileri uygulanmamalıdır (bkz bölüm 4.2).

YERVOY'a bağlı olduğundan şüphelenilen $>8 \times \text{ÜNL AST}$ ya da $\text{ALT veya bilirubin} > 5 \times \text{ÜNL}$ yükselmeleri görülen hastaların tedavileri tamamen kesilmelidir (bkz bölüm 4.2); bu hastalara sistemik yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisine (örn, günde 2 mg/kg metilprednisolon ya da eşdeğeri) derhal başlanmalıdır. Bu hastalarda KCFT normalleşene kadar gözlemlenmelidir. Semptomlar düzeliş KCFTde sürekli gelişme gözlenince veya KCFT başlangıç seviyesine dönünce klinik değerlendirmeye göre kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmaya başlanmalıdır. Azaltma en az 1 ay sürmelidir. Azaltma dönemindeki KCFT yükselmeleri kortikosteroid dozu artırılıp azaltma yavaşlatılarak tedavi edilebilir.

KCFT yükselmeleri ciddi ve kortikosteroid tedavisine refrakter olan hastalarda kortikosteroid rejime alternatif olarak bir immünosupresif ajan ilavesi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda, kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya kortikosteroid dozunun azaltıldığı dönemde kortikosteroid dozu artırılarak düşürülemeyen KCFT yükselmeleri olan hastalarda mikofenolat mofetil kullanılmıştır (mikofenolat mofetilin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).

İmmün bağlantılı advers deri reaksiyonu

YERVOY immün bağlantılı olabilen ciddi advers deri reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda ölümcül toksik epidermal nekroliz rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8).

YERVOY'un indüklediği kızarıklık ve kaşıntı çoğunlukla hafif ila orta şiddetteydi (Derece 1 ya da 2) ve semptomatik tedaviye cevap veremekteydi. MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda orta ilâ ciddi şiddette veya fatal (Derece 2-5) advers deri reaksiyonları ortanca ortaya çıkış süresi tedaviye başladıktan sonra 3 hafta (aralık: 0.9-16 hafta) olmuştur. Protokolde tanımlanan tedavi rehberinde çoğu vaka (87%) düzelmiş, olayın ortaya çıkması ile düzelmesi arasında ortanca 5 hafta geçmiştir (aralık: 0.6 - 29 hafta).

YERVOY'un indüklediği kızarıklık ve kaşıntı şiddetine göre tedavi edilmelidir. Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 veya 2) advers deri reaksiyonu geliştiren hastalar YERVOY'a devam edip semptomatik tedavi görebilirler (örn, antihistaminikler). 1 ilâ 2 hafta süren ve lokal kortikosteroidler ile iyileşmeyen hafif ilâ orta şiddette kızarıklık veya kaşıntı vakalarında oral kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (örn, günde bir kere 1 mg/kg prednison ya da eşdeğeri).

Ciddi (Derece 3) advers deri reaksiyonu görülen hastalarda YERVOY'un planlanan dozu atlanmalıdır. Eğer başlangıçtaki semptomlar Derece 1'e gerilerse ya da ortadan tamamen kalkarsa YERVOY tedavisine bir sonraki planlı dozdan itibaren devam edilebilir. Advers reaksiyon nedeni ile atlanan dozların yerine doz uygulaması yapılmamalıdır (bkz bölüm 4.2).

Ciddi (Derece 4) kızarıklık veya ciddi (Derece 3) kaşıntı (bkz bölüm 4.2) görülen hastalarda YERVOY tamamen kesilmeli ve yüksek dozda sistemik intravenöz kortikosteroid tedavisi (örn, 2 mg/kg/gün dozunda metilprednisolon) derhal başlatılmalıdır. Kızarıklık ya da kaşıntı kontrol altına alındıktan sonra, klinik değerlendirmeye göre kortikosteroidinin azaltılmasına başlanmalıdır. Azaltma süresi en az 1 ay olmalıdır.

İmmün bağlantılı nörolojik reaksiyonlar

YERVOY immün bağlantılı şiddetli nörolojik advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda fatal Guillain-Barré sendromu rapor edilmiştir. Miyastenia gravis benzeri semptomlar da bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Hastalar kas zayıflığından şikayet edebilir. Duyusal nöropati de olabilir.

4 günden fazla süren açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı ya da duyusal nöropati değerlendirilmeli ve hastalığın progresyonu, enfeksiyonlar, metabolik sendromlar ve tıbbi ürünler gibi enflamatuvar olmayan nedenler bertaraf edilmelidir. Muhtemelen YERVOY'a bağlı orta şiddette (Derece 2) nöropatisi olan hastalarda (Duyusal ya da duyusal olmayan motor) planlanan doz

atlanmalıdır. Eğer nörolojik semptomlar başlangıç seviyesine geri gelirse, hasta bir sonraki planlı dozunda YERVOY alabilir. Advers reaksiyon nedeniyle atlanan dozların yerine ilaç verilmemelidir (bkz bölüm 4.2).

YERVOY'a bağlı olduğundan şüphelenilen ciddi (Derece 3 ya da 4) duysal nöropatisi olan hastalarda YERVOY tamamen bırakılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Hastalar kurumun duysal nöropatiye yönelik tedavi uygulamaları doğrultusunda tedavi edilmeli ve intravenöz kortikosteroidlere (örn, 2 mg/kg/gün metilprednisolon) derhal başlanmalıdır.

Progresif motor nöropati bulguları immün bağlantılı olarak değerlendirilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir. Nedeni ne olursa olsun şiddetli (Derece 3 ya da 4) motor nöropati geliştiren hastalarda YERVOY tamamen kesilmelidir (bkz bölüm 4.2).

İmmün bağlantılı endokrinopati

YERVOY endokrin sistem organlarında enflamasyona neden olabilir; hipofizit, hipopituitarizm, adrenal yetmezlik ve hipotiroidizm (bkz bölüm 4.8) görülebilir ve hastalar beyin metastazı ya da altta yatan hastalık gibi başka nedenlere benzeyen spesifik olmayan semptomlar gösterebilirler. En sık görülen klinik tablo baş ağrısı ve yorgunluktur. Semptomlar arasında görüş alanı bozuklukları, davranış değişiklikleri, elektrolit bozuklukları ve hipotansiyon da olabilir. Adrenal krizin hastanın semptomlarından biri olup olmadığı anlaşılmalıdır. YERVOY ile ilişkilendirilen endokrinopati ile klinik deneyim sınırlıdır.

MDX010-20'de 3 mg/kg dozunda YERVOY monoterapisi uygulanan hastalar için orta ilâ çok şiddetli (Derece 2-4) immün bağlantılı endokrinopatinin görülmesi tedaviye başladıktan 7 ilâ yaklaşık 20 hafta sonrasında olmuştur. Klinik çalışmalarda gözlenen immün bağlantılı endokrinopati genellikle immünosüpresif ilaç tedavisi ve hormon replasman tedavisi ile kontrol edilmiştir.

Eğer, ciddi dehidrasyon, hipotansiyon veya şok gibi adrenal kriz bulguları varsa derhal mineralokortikoid aktivitesi olan intravenöz kortikosteroidlerin uygulanması önerilir ve hasta sepsis veya enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Eğer adrenal yetmezlik bulguları varsa fakat hasta adrenal krizde değilse laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri dahil daha fazla araştırma yapmak gerekir. Kortikosteroid tedavisine başlamadan önce endokrin fonksiyonu değerlendirmek için laboratuvar sonuçlarına bakılabilir. Eğer pituitar görüntüleme ya da endokrin fonksiyon laboratuvar testleri anormalse, etkilenen bezin enflamasyonunu tedavi etmek amacıyla kısa bir süre için yüksek dozda kortikosteroid tedavisi (örn, 6 saatte bir 4 mg deksametason veya eşdeğeri) uygulanması ve YERVOY'un planlanan dozunun atlanması önerilir (bkz bölüm 4.2). Kortikosteroid tedavisinin bezin fonksiyon bozukluğunu düzelterip düzeltmediği halen bilinmemektedir. Uygun hormon replasmanına da başlanmalıdır. Uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekebilir.

Semptomlar veya laboratuvar anomalileri kontrol altına alınıp hastanın genel olarak iyiye gittiği kesinleşince, YERVOY tedavisi kaldığı yerden devam edebilir ve klinik değerlendirmeye göre kortikosteroid dozunun yavaş yavaş düşürülmesine başlanabilir. Doz düşürme, en az 1 aylık periyotlarla olmalıdır.

İmmün bağlantılı diğer advers reaksiyonlar

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda immün bağlantılı olduğundan şüphe edilen aşağıdaki advers reaksiyonlar da rapor edilmiştir: uveit, eozinofili, lipaz yükselmesi ve glomerulonefrit. MDX010-20'de bundan başka 3 mg/kg YERVOY + gp 100 peptid aşısı uygulanan

hastalarda iritis, hemolitik anemi, amilaz yükselmeleri, çoklu organ yetmezliği ve pnömonit de bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8).

Ciddi (Derece 3 ya da 4) seyretmeleri halinde, bu reaksiyonlar derhal yüksek dozda kortikosteroid tedavisinin başlanmasını ve YERVOY'un kesilmesini gerektirebilir (bkz bölüm 4.2). YERVOY'a bağlı uveit, iritis veya episklerit için lokal kortikosteroid göz damlalarının tıbben endike olduğu varsayılabilir.

Özel popülasyonlar

Oküler melanoma, primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) melanoma ve aktif beyin metastazları görülen hastalar ruhsatlandırma için yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

İnfüzyon reaksiyonu

Klinik çalışmalarda izole şiddetli infüzyon reaksiyonu raporları olmuştur. İnfüzyona karşı şiddetli bir reaksiyon olursa, YERVOY infüzyonu kesilip uygun medikal tedavi uygulanmalıdır. Hafif ilâ orta şiddette infüzyon reaksiyonu geliştiren hastalar yakından gözlenerek YERVOY alabilirler. Antipiretik ve antihistaminik ile ön tedavi düşünülebilir.

Otoimmün hastalık görülen hastalar

Aktif otoimmün hastalığı ya da organ nakli greft devamlılığı için sistemik immünosupresif tedaviye ihtiyacı olanlar dahil olmak üzere geçmişte otoimmün hastalığı olan hastalar (hipotiroidizm gibi yeterli derecede kontrol altında tutulan endokrin yetersizlikler ve vitiligo dışında), klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

İpilimumab immün yanıtı sağlayan (bkz bölüm 5.1) bir T-hücresi potansiyalize edicisidir ve immünosupresif tedaviye müdahale edebilir; sonuçta altta yatan hastalık alevlenebilir ya da greftin reddedilmesi riski artabilir. Daha sonraki immün aktivasyonunun yaşamı tehdit etme potansiyelinin bulunduğu şiddetli aktif otoimmün hastalığı olan hastalarda YERVOY kullanımından kaçınılmalıdır. Bireysel olarak potansiyel risk yarar profili dikkatlice ele alındıktan sonra, otoimmün hastalık geçmişi olan diğer hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar

Sodyum: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 0,1 mmol (2,3 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Vemurafenib ile eşzamanlı uygulama

Bir Faz 1 çalışmada, ipilimumab (3 mg / kg) ve vemurafenibin (960 mg BID veya 720 mg BID) eş zamanlı kullanımı ile asemptomatik derece 3 transaminaz (ALT / AST > 5 × ÜNL) ve bilirubin (toplam bilirubin > 3 × ÜNL) artışları bildirilmiştir. Bu ön verilere dayanarak, ipilimumab ve vemurafenibin eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İpilimumab, sitokrom P450 enzimleri (CYP) veya ilaçları metabolize eden diğer enzimlerce metabolize edilmeyen bir insan monoklonal antikorudur.

Daha önce tedavi almamış ilerlemiş melanom hastalarında tek başına ve kemoterapi (dakarbazin ya da paklitaksel/karboplatin) ile kombine ipilimumab ile bir ilaç etkileşim çalışması yapılmış ve CYP enzimleri (CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ve CYP3A4) ile etkileşimi değerlendirilmiştir.İpilimumab ve paklitaksel/karboplatin, dakarbazin veya onun metaboliti, 5-

aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) arasında klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi gözlenmemiştir.

Diğer etkileşim formları

Kortikosteroidler

YERVOY'un farmakodinamik aktivitesi ve etkinliği ile olası etkileşimi nedeniyle, YERVOY'a başlamadan önce; başlangıçta sistemik kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Yine de, immün sistem ile ilgili advers reaksiyonların tedavi edilmesi için YERVOY'a başlandıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosüpresanlar kullanılabilir. YERVOY tedavisine başlandıktan sonra sistemik kortikosteroidlerin kullanımının YERVOY'un etkinliğini bozmadığı görülmektedir.

Antikoagülanlar

Antikoagülanların kullanımının gastrointestinal hemoraji riskini artırdığı bilinmektedir. Gastrointestinal hemoraji, YERVOY ile görülebilir bir advers reaksiyon olduğundan (bkz. bölüm 4.8) eşzamanlı antikoagülan tedavisine ihtiyaç duyan hastalar yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler;

Yaşlılarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalar için klinik veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili kontraseptif metodlar kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

YERVOY'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan üreme çalışmaları üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsan IgG1, plasenta bariyerini geçmektedir. Tedavinin gelişmekte olan fetusa yönelik potansiyel riski bilinmemektedir. Klinik yararı potansiyel riskinden fazla değilse, YERVOY gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hamilelik sırasında tedavi gören cynomolgus maymunlarında ipilimumab sütte çok düşük seviyelerde görülmüştür. İpilimumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. IgG'lerin anne sütüne geçişi sınırlıdır ve IgG'ler çok düşük bir biyoyararlılığa sahiptir. İnfantlarda sistemik anlamlı bir maruziyet ve emzirilen yeni doğan/infant üzerinde herhangi bir etki meydana gelmesi beklenmemektedir. Ancak emzirilen infantlarda advers reaksiyon potansiyelinden dolayı, çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için YERVOY tedavisinin yararı göz önünde bulundurularak emzirmeye devam edip edilmemesi veya YERVOY tedavisinin kesilip kesilmemesi konusunda karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İpilimumabın fertilite üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Bu durumda YERVOY'un erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

YERVOY'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi düşüktür. Ancak yorgunluk gibi potansiyel advers reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8) hastalara YERVOY'un kendilerini ters bir şekilde etkilemediğinden emin olana dek araç ve makine kullanmaları konusunda dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenilirlik profili özeti

YERVOY farklı dozlarda ve tümör tiplerinde kullanımının değerlendirildiği bir klinik programda yaklaşık 10.000 hastaya uygulanmıştır. Aksi belirtilmediği sürece, aşağıda belirtilen veriler, klinik melanoma çalışmalarında 3 mg/kg'da YERVOY maruziyetini yansıtmaktadır. Faz 3 çalışmasında (MDX010-20. bkz bölüm 5.1) hastaların aldığı ortalama doz sayısı 4'tür (aralık 1-4).

YERVOY en çok immün aktivitedeki artış veya aşırı immün aktivite sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Ciddi reaksiyonlar dahil bunların çoğu uygun medikal tedaviye başlandıktan ya da YERVOY kesildikten sonra düzelmiştir (immün sistem ile ilgili advers reaksiyonların tedavisi ile ilgili bilgiler bölüm 4.4'te bulunmaktadır).

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların $\geq 10\%$ 'u) diyare, kızarıklık, kaşıntı, yorgunluk, bulantı, kusma, iştah azalması ve karın ağrısıdır. Çoğunluğu hafif ilâ orta şiddette seyretmiştir (Derece 1 veya 2). Hastaların 10% 'unda advers reaksiyonlar nedeni ile YERVOY tedavisi kesilmiştir.

Advers reaksiyonların listesi

Klinik çalışmalarda (n= 767) 3 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen melanoması ilerlemiş hastalarda rapor edilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık ile belirtilmektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre yazılmıştır.

MDX010-20'de YERVOY uygulanan HLA-A2*0201 pozitif hastalarda immün sistem ile ilgili advers reaksiyon oranları genel klinik programda gözlenenlere benzer olmuştur.

3 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen ilerlemiş melanoma hastalarındaki (n= 767)^a Advers Reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis^b, septik şok^b, üriner sistem enfeksiyonu, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmalar

Yaygın: Tümör ağrısı

Yaygın olmayan: Paraneoplastik sendrom

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, lenfopeni
Yaygın olmayan: Hemolitik anemi^b, trombositopeni, eozinofili, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hipopituitarizm (hipofizit dahil)^c, hipotiroidizm^c
Yaygın olmayan: Adrenal yetmezlik^c, hipertiroidizm^c, hipogonadizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması
Yaygın: Dehidratasyon, hipokalemi
Yaygın olmayan: Hiponatremi, alkalosis, hipofosfatemi, tümör lysis sendromu

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Konfüzyonal durum
Yaygın olmayan: Mental durum değişiklikleri, depresyon, azalan libido

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Periferik duyuşal nöropati, sersemlik, baş ağrısı, letarji
Yaygın olmayan: Guillain-Barré sendromu^{b,c}, senkop, kranial nöropati, beyin ödemi, periferik nöropati, ataksi, tremor, myoklonus, dizatri, menenjit

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görüş, göz ağrısı
Yaygın olmayan: Uveitis^c görüş keskinliğinin azalması, iritis^c, vitröz hemoraji, gözlerde yabancı cisim hissi, konjunktivit

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Aritmi, atrial fibrilasyon

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipotansiyon, kızarma, sıcak basması
Yaygın olmayan: Vaskülit, anjiyopati^b, periferik iskemi, ortostatik hipotansiyon,

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne, öksürük
Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu^b, akciğer infiltrasyonu, pulmoner ödem, pnömoni, allerjik rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare^c, bulantı, kusma,

Yaygın:	Gastrointestinal hemoraji, kolit ^{b,c} , konstipasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, karın ağrısı
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal perforasyon ^{b,c} , kalın bağırsak perforasyonu ^{b,c} , intestinal perforasyon ^{b,c} , peritonit ^b , pankreatit, enterokolit, gastrik ülser, kalın bağırsak ülseri, özofajit, ileus ^d , gastroenteritis, divertikülit,

Hepatobiliyer hastalıkları

Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon
Yaygın olmayan:	Hepatik yetmezlik ^{b,c} , hepatit, hepatomegali, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Kaşıntı ^c , döküntü ^c
Yaygın:	Dermatit, eritema, ürtiker, vitiligo, alopesi, gece terlemeleri, cilt kuruluğu
Yaygın olmayan:	Toksik epidermal nekroliz ^{b,c} , lökositoklastik vaskülit, deri soyulması

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:	Artralji, miyalji, kas ve iskelet ağrısı, kas spazmları
Yaygın olmayan:	Romatizmal polimiyalji, artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:	Böbrek yetmezliği ^b , glomerulonefrit ^c , renal tübüler asidoz
-----------------	--

Reproduktif sistem ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Amenore
-----------------	---------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Çok yaygın:	Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, pireksi (ateş)
Yaygın:	Titremeler, asteni, ödem, ağrı
Yaygın olmayan:	Çoklu organ yetmezliği ^{b,c} , infüzyona bağlı reaksiyon

Araştırmalar

Yaygın:	Alanin aminotransferaz yükselmesi ^c , aspartat aminotransferaz yükselmesi ^c , kanda bilirubin yükselmesi, kilo kaybı
Yaygın olmayan:	Karaciğer fonksiyon testinde anormallik, kanda kreatinin yükselmesi, kanda tiroid stimulan hormonun yükselmesi, kanda kortizol azalması, kanda kortikotrofin azalması, lipazın yükselmesi ^c kanda amilazın yükselmesi ^c , kanda testosteronun azalması

- a) Sıklıklar, melanoma için YERVOY 3 mg/kg dozunun araştırıldığı 9 klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır.
- b) Ölümcül sonuç dahil
- c) Bu potansiyel olarak enflamatuvar advers reaksiyonlar ile ilgili ilave bilgiler “seçilen advers reaksiyonlar tanımı” ve bölüm 4.4’te sunulmaktadır. Bu bölümlerde sunulan veriler öncelikli olarak Faz 3 çalışmadan (MDX010-20) elde edilen deneyimi yansıtmaktadır.
- d) Melanoma ile ilgili tamamlanan klinik çalışmaların dışında mevcut çalışmalarda bildirilmiştir.

Klinik melanoma çalışmalarında farklı dozlarda YERVOY (< veya > 3 mg/kg) uygulanan hastalarda yukarıda listelenmeyen ilave advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksi belirtilmedikçe < %1 sıklığında meydana gelen bu ilave reaksiyonlar şöyledir: meningizm, miyokardit, perikardiyal effüzyon, kardiyomiyopati, otoimmün hepatit, eritema multiforme, eritema nodozum, saç rengi değişikliği, otoimmün nefrit, otoimmün pankreatit, myastenia gravis-benzeri semptomlar, kas

zayıflığı, otoimmün tiroidit, hiperpituitarizm, sekonder adrenokortikal yetmezlik, hipoparatiroidizm, tiroidit, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, influenza benzeri hastalık (%4), mukozal inflamasyon, enfeksiyöz peritonit, episklerit, blefarit, göz ödemi, sklerit, temporal arterit, Raynaud fenomeni, proktit, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, egzama, psoriyazis, sitokin salınımı sendromu, sarkoidoz, hematüri, proteinüri, kanda yüksek alkalen fosfataz (%4), yüksek gamma-glutamil transferaz, kanda tiroid stimulan hormonun azalması, kanda gonadotropinin azalması, tiroksin azalması, pozitif antinükleer antikor, kanda anormal prolaktin, hipokalsemi, lökopeni, polisitemi, lenfositoz, polimiyozit, oküler miyozit miyozit, nörosensoriyel hipoakuzi ve otoimmün merkezi nöropati (ensefalit).

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Belirtilenlerin dışında, aşağıda seçilen advers reaksiyonlara ilişkin veriler, ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanomaya ilişkin bir Faz 3 çalışmada (MDX010-20, bkz. bölüm 5.1) 3 mg/kg YERVOY monoterapi (n= 131) veya gp100 ile kombine 3 mg/kg YERVOY (n=380) uygulanan hastalara dayanmaktadır. Bu advers reaksiyonlara yönelik tedavi uygulamaları bölüm 4.4'te belirtilmektedir.

İmmün sistem ile ilgili gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immün sistem ile ilgili gastrointestinal reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. gp 100 ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY uygulanan hastaların < %1'inde gastrointestinal perforasyona bağlı ölümler bildirilmiştir.

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda, sırasıyla hastaların %27 ve %8'inde herhangi bir şiddette diyare ve kolit bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) diyare ve şiddetli (Derece 3 veya 4) kolit sıklığı her ikisi içinde %5'ti. Ciddi veya ölümcül (Derece 3 - 5) immün sistem ile ilgili gastrointestinal reaksiyonların başlamasına kadar geçen ortalama süre, tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftaydı (aralık: 5 - 13 hafta).

Protokole göre hazırlanan tedavi uygulamaları ile vakaların büyük bir bölümünde (%90) iyileşme [hafif (Derece 1) veya daha düşük veya başlangıçtaki şiddete gerileme olarak tanımlanmıştır] meydana gelmiş olup başlangıçtan iyileşme görülene kadar geçen ortalama süre 4 haftaydı (aralık: 0,6 - 22 hafta). Klinik çalışmalarda immün sistem ile ilgili kolit, ülserasyon ile veya olmaksızın mukozal enflamasyon ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon ile ilişkilendirilmiştir.

İmmün sistem ile ilgili hepatotoksisite

YERVOY, ciddi immün sistem ile ilgili hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. 3 mg/kg YERVOY monoterapisi uygulanan hastaların <%1'inde ölümcül karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

Sırasıyla hastaların %1 ve %2'sinde AST ve ALT değerlerinde (herhangi bir şiddette) yükselme bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) AST veya ALT yükselmesi bildirilmemiştir. Orta ila şiddetli veya ölümcül (Derece 2 - 5) immün sistem ile ilgili hepatotoksisitenin başlamasına kadar geçen süre, tedavinin başlangıcından itibaren 3 ila 9 hafta arasında değişmiştir. Protokole göre hazırlanan tedavi uygulamaları ile, iyileşme görülene kadar geçen süre 0.7 ila 2 hafta arasında değişmiştir. Klinik çalışmalarda, immün sistem ile ilgili hepatotoksisite görülen hastalarda karaciğer biyopsileri, akut enflamasyon (nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar) olduğuna dair kanıtlar göstermiştir.

İpilimumab'ı dakarbazin ile kombinasyon halinde, tavsiye edilen dozun üzerinde alan hastalarda, immün bağlantılı hepatoksisite, 3 mg/kg ipilimumab monoterapisi alan hastalara kıyasla daha sık olarak meydana gelmiştir.

İmmün sistem ile ilgili advers deri reaksiyonları

YERVOY, immün bağlantılı olması muhtemel olan, ciddi advers deri reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. gp100 ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY uygulanan hastaların <%1'inde ölümcül toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir.

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda hastaların %26'sında döküntü ve kaşıntı (herhangi bir şiddette) bildirilmiştir. YERVOY kaynaklı döküntü ve kaşıntı, ağırlıklı olarak hafif (Derece 1) veya orta şiddette (Derece 2) olup semptomatik tedaviye yanıt vermektedir. Orta ila şiddetli veya ölümcül (Derece 2 - 5) advers deri reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen ortalama süre, tedavinin başlangıcından itibaren 3 haftaydı (aralık 0,916 hafta). Protokole göre hazırlanan tedavi uygulamalarıyla, vakaların büyük bir bölümünde (%87) iyileşme görülürken başlangıçtan itibaren iyileşme görülene kadar geçen ortalama süre 5 haftaydı (aralık; 0,6 - 29 hafta).

İmmün sistem ile ilgili nörolojik reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immün sistem ile ilgili nörolojik reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. gp100 ile kombine 3 mg/kg YERVOY uygulanan hastaların <%1'inde ölümcül Guillain-Barré sendromu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda daha yüksek dozda YERVOY uygulanan hastaların <%1'inde miyastenia gravis benzeri semptomlar da bildirilmiştir.

İmmün sistem ile ilgili endokrinopati

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda hastaların %4'ünde hipopitüitarizm (herhangi bir şiddette) bildirilmiştir. Hastaların %2'sinde adrenal yetmezlik, hipertiroidizm ve hipotiroidizm (herhangi bir şiddette) bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) hipopitüitarizm sıklığı %3'tür. Çok ciddi (Derece 3 veya 4) adrenal yetmezlik, hipertiroidizm veya hipotiroidizm bildirimi yapılmamıştır. Orta ila çok şiddetli (Derece 2 - 4) immün sistem ile ilgili endokrinopatinin başlamasına kadar geçen süre, tedavinin başlangıcından itibaren 7 ila yaklaşık 20 hafta arasındaydı. Klinik çalışmalarda gözlemlenen immün bağlantılı endokrinopati genelde hormon replasman tedavisi ile kontrol edilmiştir.

Diğer immün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar

3 mg/kg YERVOY monoterapisi ile tedavi edilen hastaların <%2'sinde immün bağlantılı olmasından şüphelenilen diğer advers reaksiyonlar (uveitis, eozinofili, lipaz düzeylerinde yükselme ve glomerülonefrit) bildirilmiştir. Buna ek olarak, gp100 peptid aşısı ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen hastalarda iritis, hemolitik anemi, amilazın yükselmesi, çoklu organ yetmezliği ve pnömoni bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

YERVOY'un tolere edilen maksimum dozu belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda hastalar bariz bir toksik etki görülmeden 20 mg/kg'a kadar dozlar almıştır.

Doz aşımı olursa, hastalar advers reaksiyon bulguları ya da semptomları açısından yakından gözlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC11.

Etki mekanizması

CTLA-4 T-hücresi aktivasyonunun negatif bir regülatörüdür. İpilimumab özellikle CTLA-4'ün inhibisyon sinyalinin bloke eden bir T-hücresi potansiyalize edicisidir; bu da T-hücresi aktivasyonu, proliferasyonu ve tümörlere lenfosit infiltrasyonu sayesinde tümör hücresinin ölümü ile sonuçlanır. İpilimumabın etki mekanizması indirektir, T-hücresinin aracılık ettiği immün yanıtı güçlendirir.

Farmakodinamik etkileri

YERVOY alan melanoma hastalarında periferik kandaki mutlak lenfosit sayımı (ALC) indüksiyon dozu süreci boyunca artmıştır. Faz 2 çalışmalarda bu artış doza bağlıdır. MDX010-20'de (bkz bölüm 5.1), gp100 ile birlikte ya da tek başına uygulanan 3 mg/kg YERVOY, indüksiyon dozu sürecinde ALC'yi yükseltmiş, ancak araştırma amaçlı tek başına gp 100 peptid aşısı alan kontrol grubu hastalarında anlamlı bir ALC değişikliği görülmemiştir.

Melanoma hastalarının periferik kanında YERVOY tedavisinden sonra aktive HLA-DR+ CD4+ ve CD8+T hücrelerinin yüzdesinde ortalama bir artış gözlenmiştir: bu gözlemler etki mekanizması ile uyumludur. YERVOY tedavisinden sonra merkezî hafıza hücrelerinin yüzdesinde ortalama bir yükselme (CCR7+ CD45RA-) CD4+ ve CD8+ T, efektör hafıza hücrelerinin yüzdesinde ise daha az ancak anlamlı bir ortalama yükselme (CCR7- CD45RA-) de olmuştur.

İmmunojenisite

Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda YERVOY alan ilerlemiş melanoma hastalarının %2'sinden daha azı ipilimumaba karşı antikorlar geliştirmiştir. Hiç kimse infüzyona bağlı veya peri-infüzyonal hipersensitivite ya da anafilaktik reaksiyon geliştirmemiştir. İpilimumaba karşı nötralize edici antikorlar saptanmamıştır. Genelde antikor geliştirilmesi ve advers reaksiyonlar arasında bariz bir ilişki kurulmamıştır (bkz bölüm 5.2).

Klinik Çalışmalar

Daha önce tedavi edilmiş ve ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanomalı hastalarda YERVOY'un önerilen dozdaki (3 mg/kg) etkinliği bir Faz 3 çalışmada (MDX010-20) araştırılmıştır. Oküler melanoma, primer MSS melanoması, aktif beyin metastazları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B ve hepatit C görülen hastalar, ruhsatlandırma için yapılan klinik çalışmaya dahil edilmemiştir. Klinik çalışmalarda ECOG (The Eastern Cooperative Oncology group – Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumu > 1 olan ve mukozal melanoma görülen hastalar yer almamıştır. Karaciğer metastazı görülmeyen ve başlangıçta AST değeri >2,5 x ÜNL olan hastalar, karaciğer metastazı görülen ve başlangıçta AST değeri > 5 x ÜNL olan hastalar ve başlangıçta toplam bilirubin değeri $\geq$ 3 x ÜNL olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Otoimmün hastalık geçmişi olan hastalar için bkz. bölüm 4.4.

MDX010-20

Aşağıdakilerden birini ya da daha fazlasını içeren rejimler ile önceden tedavi görmüş olan ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanoma hastalarının kaydedildiği çift kör bir Faz 3 çalışmadır: IL-2, dekarbazin, temozolomid, fotemustin, veya karboplatin. Hastalar 3:1:1 oranında randomize edilmiş ve 3 mg/kg YERVOY + araştırma amaçlı gp 100 peptid aşısı (gp100), 3 mg/kg YERVOY monoterapisi, ya da sadece gp100 almışlardır. Hastaların tamamı HLA-A2-*0201 tipindedir; bu HLA tipi immün gp100 varlığını destekler. Hastalar, toleranslarına göre, 4 doz YERVOY'u 3 haftada bir almışlardır (indüksiyon tedavisi). İndüksiyon dönemi bitmeden tümör yüklerindeki artış belirgin olan hastalar performans durumlarının uygun olması şartıyla, tolere ettikleri sürece, indüksiyon tedavisine devam etmişlerdir. YERVOY'a verilen tümör yanıtı indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra değerlendirilmiştir.

Tümörün ilk değerlendirmesinden > 3 ay sonra, başlangıçtaki klinik yanıtın (PR veya CR) ardından progresif hastalık ya da stabil hastalık (SD - modifiye WHO kriterlerine göre) geliştiren kişilere YERVOY ile ilave tedavi önerilmiştir. Primer sonlandırma kriteri gp100 grubuna karşı YERVOY + gp100 grubunda genel sağkalımdı (OS). Başlıca sekonder sonlandırma kriterleri YERVOY monoterapi grubuna karşı YERVOY+gp100 grubunda ve gp100 grubuna karşı YERVOY monoterapi grubunda OS idi. Diğer sekonder sonlandırma kriterleri 24. haftaya kadar en iyi genel yanıt oranı (BORR) ve yanıtın süresidir.

Toplam 676 hasta randomize edilmiştir: 137'si YERVOY monoterapi grubuna, 403'ü YERVOY + gp100 grubuna, 136'sı da sadece gp100 grubuna. Büyük bir bölümü, indüksiyon sırasında 4 dozun hepsini de almıştır. Otuz iki hasta bir re-indüksiyon dozu almıştır: bunların 8'i YERVOY monoterapi grubunda, 23'ü YERVOY + gp100 grubunda ve 1'i de gp100 grubundadır. Takip süresi 55 ay devam etmiştir. Başlangıç karakteristikleri gruplar arasında iyi dengelenmişti. Ortanca yaş 57'ydi. Hastaların çoğunluğunun (71-73%) M1c evresinde hastalığı vardı ve hastaların 37-40%'ının başlangıç LDH yüksekti. Toplam 77 hastanın daha önce tedavi edilmiş beyin metastazı hikayesi vardı.

YERVOY içeren rejimler gp100 kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlı bir OS avantajı elde etmiştir. OS karşılaştırmasında YERVOY monoterapisi ile gp100 arasındaki risk oranı (HR) 0,66 (%95 CI: 0,51, 0,87; p = 0,0026) olmuştur.

Alt grup analizinde, gözlemlenen genel sağkalım (OS) yararının hasta alt gruplarının içerisinde tutarlı olduğu gösterilmiştir (M [metastaz]-evre, geçmiş interlökin-2, başlangıçtaki laktat dehidrojenaz, yaş ve cinsiyet).

1 ve 2 yıldaki ortanca ve tahmin edilen OS oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: MDX010-20'de Genel Sağkalım		
	YERVOY n= 137	gp 100 ^a n= 136
Ortanca Aylar (%95 GA)	10 ay (8.0, 13.8)	6 ay (5.5, 8.7)
1 yılda OS % (%95 GA)	% 46 (37.0, 54.1)	% 25 (18.1, 32.9)
2 yılda OS % (% 95 GA)	% 24 (16.0, 31.5)	% 14 (8.0, 20.0)

^a gp100 peptid aşısı deneysel bir kontroldür.

GA Güven aralığı

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda ortalanca genel sağkalım (OS), Stabil hastalığı (SD) olan hastalarda 22 ay ve ilerleyici hastalığı (PD) olanlarda 8 ay olmuştur. Bu analiz yapılırken CR ya da PR geliştiren hastaların ortancalarına ulaşılmamıştır.

Re-indüksiyon gereken hastalar için BORR YERVOY monoterapi grubunda% 38 (3/8 hasta) ve gp100 grubunda % 0 olmuştur. Hastalık kontrol oranı (DCR, CR+PR+SD olarak tanımlanır) sırasıyla %75 (6/8 hasta) ve %0 olmuştur. Bu analizlerde hasta sayısının sınırlı olmasından dolayı YERVOY'un re-indüksiyonunun etkisi tam olarak bilinmemektedir.

YERVOY tedavisini takiben sistemik kortikosteroid kullanılarak veya kullanılmadan klinik aktivite benzer şekilde gelişmiş veya korunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

İpilimumabın farmakokinetiği 0.3 ilâ 10 mg/kg indüksiyon dozlarını 3 haftada bir alan 785 ilerlemiş melanoma hastasında araştırılmıştır; toplam 4 doz uygulanmıştır. İpilimumabın C_{maks} , C_{min} ve EAA incelenen doz aralığında doz ile orantılı bulunmuştur. Tekrarlanarak 3 haftada bir uygulanan YERVOY dozlarında klirens zamana göre değişmemiş ve akümüasyon indeksi 1.5 kat veya daha düşük olmak üzere minimal bir sistemik akümüasyon gözlenmiştir. 3 haftada bir uygulanan üçüncü doz ile ipilimumab kararlı duruma ulaşmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, ipilimumab için aşağıdaki ortalama (değişikliğin katsayı yüzdesi) parametreler elde edilmiştir: terminal yarı-ömür 15.4 gündür (%34.4); sistemik klirens 16.8 ml/sa (% 38.1), ve kararlı durumda dağılım hacmi 7.47 L'dir (%10.1).

İpilimumab klirensi başlangıçta vücut ağırlığı ve laktat dehidrojenaz (LDH) arttıkça yükselmiştir; ancak, mg/kg bazında uygulamadan sonra yüksek LDH ya da vücut ağırlığı için doz ayarı gerekmez. Klirens, yaş (aralık 23-88 yaş), cinsiyet, eşzamanlı budesonid veya dakarbazin kullanımı, performans durumu, HLA-A2*0201 durumu, hafif karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, immunojenesite ve önceki antikanser tedavisinden etkilenmemiştir.

Çalışmalar arasında Farmakokinetik sonuçların karşılaştırılması, çeşitli çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş yoğun ve seyrek Farmakokinetik verileri kullanarak tedavi süresi boyunca toplanan 3 ve 10 mg / kg dozda Kompartmanlı olmayan analizden (NCA) ve popülasyon farmakokinetik (PPK) tahminlerinin bir çapraz çalışma karşılaştırmasını içerir.

Emilim:

İpilimumab terapötik bir protein olup, sadece intravenöz bir infüzyon olarak melanomanın tedavisi için uygulanır. Dolayısıyla, ipilimumab için Emilim ve biyoyararlanım değerlendirmesi geçerli değildir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, ipilimumab serum konsantrasyonu zaman profili, sıfır derece eliminasyonlu doğrusal 2 kompartmanlı bir model ile en iyi şekilde açıklanan biekspansiyonel bir azalma gösterir. İpilimumab'ın kararlı durumdaki ortalama (değişikliğin katsayı yüzdesi) dağılım hacmi parametreleri, sırasıyla 4.35 L ve 3.28 L olan santral ve periferik kompartmanların ortalama dağılım hacminden oluşan 7.471 L (%10.1) olmuştur. 3 mg/kg indüksiyon rejimi ile kararlı durumda elde edilen ortalama (değişikliğin katsayı yüzdesi) ipilimumab C_{min} 19.4 µg/ml (%74.6) olmuştur.

Biyotransformasyon:

İpilimumab'ın insanlarda metabolizmasını ve metabolik yollarını değerlendirmek üzere klinik farmakoloji çalışmaları yapılmamıştır. Terapötik proteinlerin çoğu gibi, ipilimumab, karaciğer

sitokromu P-450 (CYP) veya diğer metabolize edici enzimlerle metabolize olmaz ve inhibisyon ve indüksiyon bakımından CYP'ler veya diğer metabolize edici enzimler üzerinde herhangi bir etkiye sahip olma olasılığı yoktur. Dolayısıyla, ipilimumab'ın anlamlı metabolizma bazlı ilaç-ilaç etkileşimleri olması olasılığı yoktur.

İpilimumab gibi monoklonal antikorlar, CYP'lerin veya taşıyıcıların aşağı regülasyonu ile CYP450 substratları olan ilaçların sistemik konsantrasyonlarındaki değişimler ve sitokinlerin salınımı yoluyla küçük moleküllerin farmakokinetiği ile etkileşime girebilir. CYP izozimleri (özellikle CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1) substratları (paklitaksel [175 mg/m²] ve DTIC [850 mg/m²]) ile potansiyel etkileşimi değerlendiren bir klinik çalışma (CA184078) yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, ipilimumab'ın ortalama klirens tahmini (değişikliğin katsayı yüzdesi) 16.8ml/saat (%38.1) ve terminal yarılanma ömrü 15.4 gün (%34.4) olmuştur ve bunlar, insan monoklonal antikorlarının eliminasyonu ile uyumludur.

İpilimumab klirensi, başlangıçta vücut ağırlığındaki artış ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışı ile artmıştır; ancak, mg/kg bazında uygulama sonrasında, yükselmiş LDH veya vücut ağırlığı için herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Klirens; yaş (yaş aralığı: 23-88), cinsiyet, eşlik eden budesonid veya dakarbazin kullanımı, performans durumu, HLA-A2*0201 durumu, hafif karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, immünojenisite ve önceki anti-kanser tedavilerinden etkilenmemiştir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Kompartmanlı olmayan analizden (NCA) alınan farmakokinetik ve popülasyon farmakokinetik verileri, ipilimumab'ın 0.3 ila 10 mg/kg doz aralığında ve tedavi süresince ilk dozdan sonra yaklaşık 12 haftaya kadar zamanla değişkenlik göstermeyecek şekilde, doğrusal ve dozla orantılı farmakokinetik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İrk etkisi incelenmemiştir, çünkü beyaz ırk dışındaki etnik gruplarda yeterli veri yoktu. İpilimumabın pediatrik popülasyondaki farmakokinetiğini değerlendirmek için kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

İlerlemiş melanomalı 497 hastada yapılan maruziyet-yanıt analizine göre, OS (genel sağkalım) önceki sistemik anti kanser tedavilerinden bağımsız olmuş ve ipilimumab Cmin plazma konsantrasyonlarındaki artışla birlikte artmıştır.

Böbrek yetmezliği

Metastatik melanomlu hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizinde, önceden mevcut hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği, ipilimumab klirensini etkilememiştir. Ağır böbrek yetmezliği görülen hastalarda klinik ve farmakokinetik veriler sınırlıdır; doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Metastatik melanomlu hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizinde, önceden mevcut hafif şiddetli karaciğer yetmezliği, ipilimumab klirensini etkilememiştir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği görülen hastalarda klinik ve

farmakokinetik veriler sınırlıdır; doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı belirlenememektedir. Klinik çalışmalarda önceden mevcut ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar tanımlanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Maymunlarda yapılan intravenöz dozların tekrarlandığı toksikoloji çalışmalarında ipilimumab genelde iyi tolere edilmiştir. İmmün sistem ile ilgili advers reaksiyonlar nadiren (~3%) gözlemlenmiş olup kolit (tek bir ölüm vakası ile sonuçlanmıştır), dermatit ve infüzyon reaksiyonunu (muhtemelen yüksek enjeksiyon hızından kaynaklanan akut sitokin salımı nedeniyle) içermiştir. Bir çalışmada ilgili histopatolojik bulgular olmaksızın tiroid ve testislerin ağırlığında düşüş olduğu görülmüş olup bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

İpilimumab'ın prenatal ve postnatal gelişimdeki etkileri sinomolgus maymunlarında yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Hamile maymunlar, doğuma kadar ilk trimesterde organogenezin başlangıcından itibaren 3 haftada bir, klinik 3 mg/kg ipilimumab dozu ile ilişkili olanlara benzer veya onlardan yüksek maruziyet (EAA) düzeylerinde ipilimumab almışlardır. Hamileliğin ilk iki trimesteri sırasında üreme üzerinde tedavi ile ilgili hiçbir yan etki tespit edilmemiştir. Üçüncü trimesterden başlayarak, her iki ipilimumab grubundaki kürtaj, ölü doğum, prematüre doğum (ve bununla ilişkili olarak düşük doğum ağırlığı) ve bebek mortalitesi insidansı kontrol hayvanlarına göre daha yüksek olmuştur; bu bulguların doza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ana rahminde ipilimumaba maruz kalan 2 bebeğin ürogenital sisteminde harici ve viseral gelişimsel anomaliler tespit edilmiştir. Bir dişi bebekte sol böbrekte tek taraflı böbrek agenezisi ve bir erkek bebekte imperforat üretra ve bununla ilişkili üriner obstrüksiyon ve subkütan skrotal ödem görülmüştür. Bu malformasyonların tedavi ile ilişkisi açık değildir.

İpilimumabın mutajenik ve karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. İpilimumab için fertilite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tris hidroklorür (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediol hidroklorür)
Sodyum klorür
Mannitol (E421)
Pentetik asit (dietilenetriaminepentaasetik asit)
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Açıldıktan sonra:

İnfüzyon solüsyonu: mikrobiyolojik bakış açısından, bir kere açıldıktan sonra, tıbbi ürünün infüzyonu ya da dilüsyonu ve infüzyonu hemen yapılmalıdır. infüzyon solüsyonu (dilüe edilmiş ya

da edilmemiş) açıldıktan sonra hemen kullanılmazsa 2° - 8°C'de buzdolabında ya da 25'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saate kadar saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Açılmış ya da dilüe edilmiş tıbbi ürünün saklama şartları için bkz bölüm 6.3.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

Tıpalı (butil lastik kaplanmış) ve flip off mühürlü (alüminyum) bir flakonda (Tip I cam) 10 ml steril konsantre. 1'lik ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama aşaması, özellikle asepsi ile ilgili olarak iyi uygulamalara ilişkin kurallara uygun olarak eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Dozun hesaplanması:

Hasta için reçete edilen doz mg/kg cinsinden verilir. Reçete edilen bu doza dayanılarak uygulanacak toplam doz hesaplanır. Hastaya tam doz uygulanabilmesi için birden fazla YERVOY konsantresi flakonu gerekli olabilir.

- Her bir 10 ml'lik YERVOY konsantresi flakonu 50 mg ipilimumab, her bir 40 ml'lik flakon ise 200 mg ipilimumab içermektedir.
- mg olarak toplam ipilimumab dozu = kg olarak hastanın ağırlığı x mg/kg olarak reçete edilen doz.
- Dozun hazırlanması için YERVOY konsantresinin hacmi (ml) = 5'e bölünmüş olarak, toplam doz (mg) (YERVOY konsantresinin dozu 5 mg/ml'dir).

İnfüzyonun hazırlanması:

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır. İnfüzyon, intravenöz ajanların güvenli kullanımına ilişkin standart önlemlere uyularak, bir laminar akımlı çeker ocak içinde veya güvenlik kabininde hazırlanmalıdır.

YERVOY, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

- Seyreltme yapılmaksızın uygun bir steril şırınga kullanılarak bir infüzyon kabına aktarıldıktan sonra; veya
- Orijinal konsantre hacminin beş katına kadar seyreltme yapıldıktan sonra (1 hacim konsantreye 4 hacim seyreltici). Nihai konsantrasyon 1 ila 4 mg/ml arasında olmalıdır. YERVOY konsantresinin seyreltilmesi için aşağıdakiler kullanılabilir:
- 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya,
- 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1:

- Uygun sayıda YERVOY flakonu yaklaşık 5 dakika kadar oda sıcaklığında bekletilir.

- YERVOY konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. YERVOY konsantresi, hafif (az miktarda) partikül içerebilen, berrak ila hafif opak renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Alışılmadık miktarda partikül veya renk bozukluğu belirtisi varsa konsantre kullanılmamalıdır.
- Uygun steril bir şırınga kullanılarak gerekli hacimde YERVOY konsantresi alınır.

AŞAMA 2:

- Konsantre, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya PVC olmayan) aktarılır.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk dekstroz çözeltisi ile seyreltilir. Elinizde döndürülerek infüzyon iyice karıştırılır.

Uygulama:

YERVOY intravenöz “push” veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

YERVOY infüzyonu 90 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır.

YERVOY infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için farklı bir infüzyon hattı kullanılır.

Bir infüzyon seti ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtre kullanılır (por boyutu 0,2 µm ila 1,2 µm).

YERVOY infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

PVC infüzyon setleri

Polietersülfon (0,2 µm ila 1,2 µm) ve naylon (0,2 µm) in-line filtreler

İnfüzyon sonunda 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile hat yıkanır.

Kullanılmayan tıbbi ürün ya da atık materyal yerel şartlara uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi

Plaza Spring Giz kat:8, Meydan Sok. Maslak – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/480

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 05.06.2014

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ