МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003609-091116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ервой® (Yervoy®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ервой® (Yervoy®)
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (ipilimumab)
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий
СОСТАВ:
1 флакон с раствором для инфузий содержит*:
активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг,
вспомогательные вещества: трометамола гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл.

* - Фасовка производится с учетом перезакладки в 3,5 мг (0,7 мл) для 10 мл и в 13 мг (2,6 мл) для флакона 40 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ипилимумаба (объем раствора) в одном флаконе – 50 мг (10,0 мл) и 200 мг (40,0 мл) соответственно.

ОПИСАНИЕ
Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, антитела моноклональные
Код АТХ: L01XC11

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Фармакодинамика
Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфроцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). Ипилимумаб представляет собой иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), который производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих; его приблизительная молекулярная масса составляет 148 кДа.
CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4. Ипилимумаб блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хэлперов к Т регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток.
Фармакокинетика
Фармакокинетику ипилимумаба изучали у пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших ипилимумаб в дозах от 0,3 до 10 мг/кг каждые 3 недели, совокупно – 4 дозы. Установлено, что в изученном диапазоне доз максимальная и минимальная концентрации ($C_{макс.}$ и $C_{мин.}$, соответственно), а также площадь под кривой «концентрация/время»

(AUC) пропорциональны введенной дозе. При повторном введении каждые 3 недели клиренс не зависел от времени; минимальная системная кумуляция наблюдалась при индексе кумуляции 1,5 и менее. Равновесная концентрация ипилимумаба в плазме достигалась при введении 3-ей дозы. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа ипилимумаба достигались следующие средние значения (коэффициент изменчивости, %): средний конечный период полувыведения составил 15,4 суток (34,4%); средний системный клиренс – 16,8 мл/ч (38,1%) ; средний объем распределения при равновесной концентрации – 7,47 л (10,1%) . При введении в дозе 3 мг/кг средняя минимальная равновесная концентрация ипилимумаба (коэффициент изменчивости, %) в плазме крови составляла 19,4 мкг/мл (74,6%).
Клиренс ипилимумаба возрастал при увеличении массы тела пациента, а также при повышении активности лактатдегидрогеназы; однако коррекции дозы в этих случаях не требуется. Клиренс не зависит от возраста и пола пациента, функции печени, функции почек, статуса физической активности пациента, статуса HLA-A2*0201, а также от предшествующей противоопухолевой терапии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
- Тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни;
- Нарушение функции печени (активность печеночных трансаминаз в 5 раз или более превышает верхнюю границу нормы; концентрация билирубина более, чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Исследований применения препарата Ервой® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата Ервой® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного возраста рекомендуется применение контрацепции.

В исследованиях на приматах была обнаружена очень низкая концентрация препарата в грудном молоке. Нет данных о том, проникает ли ипилимумаб в грудное молоко женщин в период лактации. Согласно общим сведениям, секреция иммуноглобулина G_S в грудное молоко сильно ограничена, также иммуноглобулин G_S обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь. Ввиду ограниченного системного действия, при грудном вскармливании не ожидается развития побочных эффектов у ребенка. Однако ввиду потенциальной опасности развития серьезных побочных реакций у ребенка, применение препарата Ервой® в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения

онкологических заболеваний.
Рекомендуемая доза препарата Ервой® взрослым для индукционной терапии составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели.
Индукционный курс лечения - 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный индукционный курс лечения (4 дозы) независимо от появлений новых очагов опухоли или роста существующих очагов. Первое контрольное обследование проводится после окончания полного индукционного курса терапии.
Повторный курс лечения препаратом Ервой® (4 дозы) может быть назначен пациентам при прогрессировании заболевания после достижения полного или частичного ответа на индукционный курс терапии или после стабилизации в течение не менее 3х месяцев после первого контрольного обследования. Рекомендуемая доза препарата Ервой® взрослым для повторного курса терапии составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Полный повторный курс составляет 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный повторный курс лечения (4 дозы) независимо от появлений новых очагов опухоли или роста существующих очагов. Первое контрольное обследование проводится после окончания полного повторного курса терапии.
Оценка функции печени и щитовидной железы должна проводиться перед началом курса, а также перед каждым введением препарата.
Перед каждым введением препарата и на протяжении всего курса лечения препаратом необходимо проводить обследование для выявления иммуноопосредованных нежелательных реакций, в том числе диареи и колитов.

Расчет дозы препарата

Расчет дозы препарата для введения производится на кг массы тела пациента; при этом одному пациенту может понадобиться более одного флакона препарата.
Общая доза ипилимумаба в мг = масса тела пациента (в кг), умноженная на прописанную дозу (в мг/кг).
Объем препарата (в мл), необходимый для получения дозы = общая доза (в мг), деленная на 5 (концентрация ипилимумаба составляет 5 мг/мл).

Рекомендации по коррекции дозы препарата

При применении препарата могут возникнуть иммуноопосредованные нежелательные реакции, которые могут потребовать пропуск дозы или отмену препарата и введение высоких доз глюкокортикостероидов. В некоторых случаях может потребоваться дополнительная терапия другими иммунодепрессантами. Снижать дозу препарата не рекомендуется.

1. Пропуск очередного введения препарата

Если после введения препарата у пациента наблюдаются иммуноопосредованные побочные реакции умеренной степени или симптоматическая эндокринопатия, запланированное **введение следующей по графику дозы препарата следует пропустить.**
Для пациентов с полным или частичным исчезновением побочных реакций (степень 0-1) при назначении глюкокортикостероидов (преднизолон или аналогичный препарат) в дозе менее 7,5 мг в сутки, курс лечения препаратом Ервой® в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели возобновляют. Терапию заканчивают после введения 4-ой запланированной дозы либо по истечении 16 недель после введения 1-ой дозы препарата.

Таблица 1	**Пропуск очередного введения препарата Ервой®**
Меры при развитии иммуноопосредованных побочных реакций, требующих пропуска запланированной дозы[1] препарата Ервой®	
Легкие и средней степени тяжести побочные реакции	**Меры коррекции**
Со стороны желудочно-кишечного тракта: Средней степени тяжести диарея или колит, не поддающиеся лечению; рецидивирующие или сохраняющиеся 5-7 суток	1. Пропустить очередное введение, дождаться снижения тяжести побочных реакций до степени 1 или 0 (или их возвращения к исходному уровню) 2. Если симптомы исчезли, ввести запланированную дозу[4] 3. Если симптомы сохраняются, необходимо пропустить запланированную дозу и возобновить лечение только после исчезновения симптомов[4] 4. Отменить терапию препаратом Ервой®, если симптомы не уменьшились до степени 1 или 0 или не вернулись к исходному уровню
Со стороны печени: Умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), или повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) от 5 до 8 раз включительно выше верхней границы нормы), или концентрации общего билирубина (от 3 до 5 раз включительно выше верхней границы нормы)	
Со стороны кожи: Кожная сыпь от средней до тяжелой степени (степень 3)[2], кожный зуд или интенсивный, быстро распространяющийся зуд на большой поверхности тела, независимо от этиологии	
Со стороны органов эндокринной системы: Тяжелые побочные реакции (например, гипофизит или тиреоидит), которые не контролируются при помощи заместительной гормонотерапии или введением высоких доз иммуносупрессоров.	
Со стороны нервной системы: Средняя степень тяжести (степень 2)[2] моторной нейропатии неясной этиологии, мышечная слабость, сенсорная нейропатия, длящаяся более 4 суток	
Другие средней степени тяжести побочные реакции[3]	

ПРИМЕЧАНИЕ:

[1] – Снижение дозы препарата Ервой® не рекомендуется.

[2] - Степени токсичности даны в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)).

[3] - Степень любых других побочных реакций, которые считают иммуноопосредованными, должна быть определена в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)). Решение о пропуске дозы принимают в зависимости от тяжести побочной реакции.

[4] – До введения всех 4-х доз или истечения 16 недель после введения первой дозы (в зависимости от того, какое из указанных условий наступит раньше).

2. Отмена лечения

Таблица 2 Отмена препарата Ервой®	
Лечение препаратом Ервой® отменяют без возобновления при наличии хотя бы одного из следующих условий: ○ Продолжающаяся побочная реакция средней степени тяжести или невозможность уменьшить дозу глюкокортикостероида (преднизолон или эквивалентный препарат) до 7,5 мг в сутки; ○ Невозможность провести курс лечения в течение 16 недель после введения 1-ой дозы препарата; ○ Тяжелые или жизнеугрожающие побочные реакции, включая любую из перечисленных ниже:	
Тяжелые или жизнеугрожающие побочные реакции	**Степень токсичности побочной реакции[1]**
▪ **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** Тяжелые колит или диарея, сопровождающиеся болями в брюшной полости, повышением температуры тела, кишечной непроходимостью или признаками перитонита; или значительным изменением частоты дефекаций, недержание кала, необходимость внутривенного введения жидкости в течение 24 и более часов, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация органов желудочно-кишечного тракта, примесь крови в кале;	Колит или диарея степень 3 или 4
▪ **Со стороны печени:** Значительное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), или повышение общего билирубина, или симптомы гепатотоксичности;	Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы или повышение общего билирубина более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы
▪ **Со стороны кожи:** Жизнеугрожающая кожная сыпь (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) или сыпь, осложненная изъязвлениями кожи или некротическими, буллезными и геморрагическими проявлениями, или зуд и тяжелый распространенный зуд, нарушающий нормальную жизнедеятельность или требующий медицинской помощи;	сыпь (степень 4) или зуд (степень 3)
▪ **Со стороны нервной системы:** Вновь появившаяся тяжелая моторная или сенсорная нейропатия или ухудшение существующей формы нейропатии;	Тяжелая моторная или сенсорная нейропатия (степень 3 или 4);

▪ **Другие побочные реакции**[2] Тяжелые иммунные реакции, развивающиеся в любом органе или системе (например, нефрит, пневмонит, панкреатит, неинфекционный миокардит)	Иммуно-опосредованные побочные реакции степени 3 и выше[3]; Степень 2 и выше для иммунноопосредованной побочной реакции со стороны глаз, не поддающейся местной иммуносупрессивной терапии

ПРИМЕЧАНИЕ:
[1]-Степени токсичности даны в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)).
[2]-Степень любых других побочных реакций, которые считают иммуноопосредованными, должна быть определена в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)). Решение о пропуске дозы или отмене препарата принимают в зависимости от тяжести побочной реакции.
[3]-Пациенты с тяжелой эндокринопатией (степень 3 или 4), контролируемой с помощью гормонозаместительной терапии, могут продолжать лечение.

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность препарата Ервой® у пациентов с нарушениями функции почек не изучена. На основании данных по фармакокинетике коррекции дозы препарата при легкой и средней степени тяжести нарушения функции почек не требуется.

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Ервой® у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

При печеночной недостаточности легкой степени коррекции дозы не требуется.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с активностью «печеночных» трансаминаз, в 5 и более раз превышающей верхнюю границу нормы, и общего билирубина более, чем в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы.

Пациенты пожилого возраста

В целом не наблюдалось различий в эффективности и безопасности применения препарата у пациентов старше 65 лет и у лиц более молодого возраста. Коррекции дозы препарата у пожилых людей не требуется.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Не встряхивать флакон перед использованием!

Разбавленный раствор для инфузий готовят в асептических условиях.

Перед введением препарата осмотреть содержимое флакона.

Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также если раствор стал мутным или его цвет изменился.

Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 минут.

Препарат может использоваться после разведения стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

Препарат Ервой® совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

- Стеклянные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и неполивинилхлоридные (non-PVC) мешки для инфузий;
- Поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения;
- Полиэфирсульфоновые (размер пор: 0,2 - 1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.

Частично использованные флаконы с препаратом должны быть утилизированы, согласно местным рекомендациям.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

- Определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения, достают их из холодильника и оставляют при комнатной температуре на 5 мин.
- Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.
- Переносят необходимый объем препарата (концентрация 5 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы. Разведение проводят с помощью стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл. Например: прибавляют 4 части стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий к одной части препарата в сосуде для инфузий.
- Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.
- С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить до 24 часов при температуре (2 – 8 °С) или при комнатной температуре (20 до 25 °С).
- Неиспользованный остаток препарата Ервой® во флаконе и пустой флакон уничтожить.

Введение раствора для инфузий

- Препарат Ервой® нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.
- После введения каждой дозы препарата Ервой® необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9 % изотоническим раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором декстрозы для инфузий.
- Не смешивать препарат Ервой® с другими лекарственными препаратами в одном сосуде для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий.
- Препарат должен вводиться в течение 90 минут через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апирогенным проточным фильтром (размер пор 0,2 - 1,2 мкм).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухолей препарат Ервой® применяли более чем 10000 пациентов.

При применении препарата Ервой® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 %

пациентов в клинических исследованиях препарата Ервой®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов.

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов с прогрессирующей меланомой, которым в рамках клинических исследований назначался препарат Ервой® в дозе 3 мг/кг.
Побочные реакции при применении препарата Ервой® представлены по частоте их регистрации: *очень частые* (≥1/10), *частые* (≥1/100, < 1/10), *нечастые* (≥1/1 000, <1/100), *редкие* (≥1/10 000, <1/1 000), *очень редкие* (<1/10 000).
Частота иммуноопосредованных побочных реакций у HLA-A2*0201-позитивных пациентов не отличалась от таковой в общей клинической программе. Профиль безопасности у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу распространенной меланомы, был сходным с профилем безопасности у пациентов, ранее получавших лечение.

***Инфекции и инвазии*:**
нечастые: сепсис[1], септический шок[1], менингит (асептический), гастроэнтерит, дивертикулит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции дыхательных путей;
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неустановленной природы:
частые: боль в опухоли;
нечастые: паранеопластический синдром;
***Со стороны крови и лимфатической системы*:**
частые: анемия, лимфопения;
нечастые: нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия;
***Со стороны иммунной системы*:**
нечастые: гиперчувствительность;
очень редко: анафилактические реакции (шок);
Со стороны эндокринной системы:
частые: гипопитуитаризм (включая гипофизит); гипотиреоз;
нечастые: недостаточность функции надпочечников, гипертиреоз, гипогонадизм;
Нарушения обмена веществ и системы питания:
очень частые: снижение аппетита;
частые: гипокалиемия, дегидратация;
нечастые: гипонатриемия, алкалоз, гипофосфатемия, сидром лизиса опухоли;
Со стороны нервной системы:
частые: спутанность сознания, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, головные боли, летаргия;
нечастые: изменение психического статуса, депрессия, снижение либидо, синдром Гийена-Барре[1], синкопе, краниальная нейропатия, отек мозга, периферическая нейропатия, атаксия, тремор, миоклония, нарушения речи;
Со стороны органа зрения:
частые: нечеткость зрения, боль в глазах;
нечастые: увеит, кровоизлияние в стекловидное тело, воспаление радужной оболочки глаза, снижение остроты зрения, ощущение инородного тела в глазу, конъюнктивит;
Со стороны сердечно-сосудистой системы:
частые: снижение артериального давления, гиперемия, «приливы» с ощущением жара;
нечастые: аритмия, фибрилляция предсердий, васкулит, ангиопатия[1], периферическая ишемия, ортостатическая гипотензия;
Со стороны дыхательной системы:
частые: одышка, кашель;

нечастые: дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром[1], инфильтрация легких, отек легких, пневмонит, аллергический ринит;

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень частые: диарея, рвота, тошнота;

частые: желудочно-кишечное кровотечение, колит[1], запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абдоминальные боли;

нечастые: желудочно-кишечная перфорация[1], перфорация толстой кишки[1], перфорация кишечника[1], перитонит (в т.ч. инфекционный)[1], панкреатит (в т.ч. аутоиммунный), энтероколит, язва желудка, язва толстой кишки, эзофагит, кишечная непроходимость, воспаление слизистых оболочек;

Со стороны печени и желчных путей:

частые: нарушение функции печени;

нечастые: печеночная недостаточность[1], гепатит, гепатомегалия, желтуха;

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

очень частые: сыпь, зуд;

частые: дерматит, эритема, витилиго, крапивница, алопеция, ночная потливость, сухость кожи;

нечастые: токсический эпидермальный некролиз[1,2], лейкоцитокластический васкулит, эксфолиация кожи, экзема, изменение цвета волос;

Со стороны опорно-двигательной системы:

частые: миалгия, артралгия, костно-мышечная боль, мышечные спазмы;

нечастые: ревматическая полимиалгия, артрит;

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечастые: почечная недостаточность[1], гломерулонефрит, ацидоз почечных канальцев;

Со стороны репродуктивной системы:

нечастые: аменорея.

Общие нарушения и реакции на введение препарата:

очень частые: усталость, реакции в месте введения, пирексия;

частые: озноб, астения, отеки, боли, гриппоподобное заболевание;

нечастые: полиорганная недостаточность[1], реакции на введение препарата;

редкие: синдром системной воспалительной реакции[1];

Со стороны лабораторных показателей:

частые: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации общего билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение массы тела;

нечастые: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови, снижение концентрации кортизола в крови, снижение концентрации кортикотропного гормона в крови, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови, снижение концентрации тестостерона в крови;

редкие: аномальное содержание пролактина в крови.

ПРИМЕЧАНИЕ:

[1]Включая побочные реакции с летальным исходом.

[2] Дополнительная информация по данным нежелательным явлениям представлена в разделе «Особые указания».

В клинических исследованиях по изучению применения других доз препарата Ервой® по показанию «меланома» (менее 3 мг/кг, более 3 мг/кг) отмечались следующие побочные реакции (с частотой менее 1 %): менингизм, миокардит, перикардиальный выпот (перикардит), кардиомиопатия, аутоиммунный гепатит, мультиформная эритема, узловая эритема, аутоиммунный нефрит, симптомы, напоминающие миастению гравис, мышечная

слабость, аутоиммунный тиреоидит, гиперпитуитаризм, вторичная недостаточность коры надпочечников, недостаточность паращитовидных желез, тиреоидит, эписклерит, блефарит, отек глаз, склерит, воспаление височной артерии, синдром Рейно, болезнь Рейно, проктит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, псориаз, гематурия, протеинурия, снижение концентрации тиреотропного гормона в крови, снижение концентрации гонадотропина в крови, снижение концентрации тироксина в крови, лейкопения, полицитемия, гипокальциемия, лимфоцитоз, синдром высвобождения цитокинов, саркоидоз, нейросенсорная тугоухость, аутоиммунная центральная нейропатия (энцефалит), миозит, полимиозиты, миозит глазных мышц.
В постмаркетинговых исследованиях препарата нежелательные явления со стороны кожи, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями, наблюдались очень редко.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Максимальная переносимая доза препарата Ервой® не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено.
При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакокинетические взаимодействия

Молекула ипилимумаба представляет собой моноклональное антитело, поэтому он не подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP) и других изоферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов.
В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ипилимумаб значимо не влиял на фармакокинетику субстратов CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 и CYP3A4 при совместном применении с субстратами этих изоферментов (дакарбазин или паклитаксел/карбоплатин).

Другие формы взаимодействий

Глюкокортикостероиды

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения глюкокортикостероидов перед назначением терапии препаратом Ервой®. После начала терапии препаратом Ервой® глюкокортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием препарата на иммунную систему. Применение системных глюкокортикостероидов после начала лечения препаратом не влияет на эффективность препарата.

Антикоагулянты

Известно, что антикоагулянты повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. В связи с тем, что это одна из побочных реакций препарата, пациенты, одновременно получающие препарат Ервой® и антикоагулянты, должны находиться под тщательным наблюдением.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Ервой® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные

воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваются обычно во время индукционной терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата.

Если не установлена другая этиология, следующие побочные реакции следует считать воспалительными и развившимися в результате применения препарата Ервой®: диарея, повышение частоты дефекаций, примесь крови в кале, повышение активности «печеночных» трансаминаз, кожная сыпь, эндокринопатии. Их ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют существенное значение для минимизации осложнений, угрожающих жизни пациента. Для лечения тяжелых побочных реакций, вызванных воздействием на иммунную систему, может быть необходимо системное введение высоких доз глюкокортикостероидов с дополнительным применением иммуносупрессивной терапии или без нее. Для коррекции побочных реакций препарата Ервой® следует применять специально разработанные для этого схемы лечения.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях препарата Ервой® иммуноопосредованные серьезные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (степень 3-5), иногда с летальным исходом, отмечались в среднем спустя 8 недель (медиана, разброс 5-13 недель) после начала терапии. Также были отмечены случаи летального исхода ввиду желудочно-кишечной перфорации. При применении специально разработанных методов коррекции улучшение (не менее чем до степени 1 или до исходного уровня) наступало у 90 % пациентов в среднем через 4 недели (медиана, разброс 0,6-22 недели).

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления симптомов, которые могут указывать на иммуноопосредованные колит или перфорацию органов желудочно-кишечного тракта (диарея, повышение количества дефекаций, абдоминальные боли, примесь крови в кале, с повышением или без повышения температуры). Пациенты, у которых появились диарея или колит после введения препарата, должны быть подвергнуты тщательному мониторингу. Следует исключить инфекционную или другую этиологию данных симптомов. В клинических исследованиях иммуноопосредованный колит проявлялся воспалением слизистой с изъязвлениями или без них и инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами. Методы коррекции диареи и колита определяются тяжестью данных побочных эффектов. У пациентов с проявлениями диареи от легкой до средней степени (до 6 раз в сутки) и подозрением на колит (абдоминальные боли, кровянистый стул) от легкой до средней степени лечение препаратом Ервой® может быть продолжено. Рекомендуется симптоматическая терапия (лоперамид, введение жидкости) и тщательный контроль состояния пациентов. Если симптомы от легкой до средней степени возобновляются или сохраняются в течение 5-7 суток, запланированную дозу препарата Ервой® не вводят и назначают глюкокортикостероиды для приема внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки (преднизолон или аналогичный препарат). При улучшении состояния пациента (степень 0-1 или до исходного уровня) можно возобновить терапию препаратом Ервой®.

Лечение препаратом Ервой® прекращают без возобновления у пациентов с тяжелыми (степень 3 или 4) диареей или колитом, которым немедленно назначают терапию высокими дозами глюкокортикостероидов внутривенно (в клинических исследованиях использовался метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки). При контроле над диареей и другими симптомами начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца. В клинических исследованиях быстрое снижение дозы (за периоды менее 1 месяца) привело к рецидиву диареи или колита у некоторых пациентов. Необходимо убедиться в отсутствии у пациента желудочно-кишечной перфорации или перитонита. Если диарея или колит

сохраняются несмотря на применение глюкокортикостероидов, следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативной иммуносупрессивной терапии. В клинических исследованиях в таких случаях назначали однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг при отсутствии противопоказаний к его применению. При подозрении на желудочно-кишечную перфорацию или сепсис инфликсимаб применять нельзя.

Гепатотоксичность, вызванная иммуноопосредованными побочными реакциями

В клинических исследованиях препарата Ервой® серьезные побочные реакции со стороны печени (степень 2-5), в том числе летальная печеночная недостаточность, отмечались спустя 3-9 недель после начала терапии. При применении специально разработанных методов коррекции отклонения исчезали или уменьшались через 0,7- 2 недели.

Следует определять активность «печеночных» трансаминаз и концентрацию билирубина перед каждым введением препарата Ервой®. Нарушение функции печени может протекать бессимптомно. Если у пациента выявлены повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) или концентрации общего билирубина, следует исключить такие причины гепатотоксичности, как наличие инфекционного заболевания, прогрессирование онкологического заболевания или сопутствующую терапию и контролировать функцию печени до улучшения показателей печеночных трансаминаз и билирубина. Биопсия печени у пациентов с иммуноопосредованной гепатотоксичностью показала признаки острого воспаления (нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги).

Если активность АСТ или АЛТ повышается более чем в 5, но не более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы, а концентрация общего билирубина более чем в 3, но не более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, запланированную последующую дозу препарата Ервой® не вводят, осуществляя контроль функции печени до разрешения показателей. После улучшения показателей функции печени (активность АСТ и АЛТ не более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, концентрация общего билирубина не более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы), лечение препаратом Ервой® может быть возобновлено.

Если у пациента определяется активность АСТ или АЛТ, более чем в 8 раз превышающая верхнюю границу нормы, и билирубин повышается более чем в 5 раз от верхней границы нормы, существует подозрение на связь данных изменений с применением препарата Ервой®, терапию прекращают без возобновления и немедленно назначают пациенту лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки или аналогичный препарат) внутривенно. Функцию печени мониторируют вплоть до ее нормализации. Как только происходит разрешение симптомов и наблюдается устойчивое улучшение показателей функции печени (или возвращение к исходному уровню), начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца. Если в период снижения дозы наблюдается ухудшение функции печени, дозу глюкокортикостероидов снова повышают с последующим медленным постепенным снижением.

Если значительные нарушения функции печени сохраняются несмотря на применение глюкокортикостероидов, следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении альтернативной иммуносупрессивной терапии. В клинических исследованиях в таких случаях назначали микофенолата мофетил.

У пациентов, получающих лечение препаратом Ервой® в дозах более высоких, чем рекомендованные, в комбинации с дакарбазином имуноопосредованная гепатотоксичность наблюдалась чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию препаратом Ервой® в дозе 3 мг/кг.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны кожи

В клинических исследованиях препарата Ервой® серьезные побочные реакции со стороны кожи (степень 2-5), отмечались в среднем спустя 3 недели (медиана, разброс 0,9-16 недель) после начала терапии. В клинических исследованиях отмечены случаи летального токсического эпидермального некроза. При применении специально разработанных методов коррекции в большинстве случаев (87 %) через 5 недель (медиана, разброс 0,6-29 недель) наблюдалось улучшение с исчезновением симптомов или возвращением их к исходному уровню

Если при лечении препаратом Ервой® у пациента появляются иммуноопосредованные побочные реакции в виде кожных высыпаний и зуда, меры их коррекции зависят от степени тяжести данных побочных реакций. У пациентов с кожными реакциями от легких до средней степени (степень 1-2) лечение препаратом Ервой® не отменяют. Рекомендуется симптоматическая терапия (антигистаминные препараты). Если кожная сыпь или зуд от легкой до средней степени сохраняются в течение 1-2 недель и не поддаются лечению местными глюкокортикостероидами, следует начать терапию глюкокортикостероидами для приема внутрь (например, преднизолон или аналогичный препарат в дозе 1 мг/кг внутрь, один раз в сутки).

Пациентам с тяжелыми (степень 3) кожными реакциями запланированную последующую дозу препарата Ервой® не вводят. При улучшении состояния пациента (степень побочной реакции 1 или полное исчезновение симптомов) можно возобновить терапию препаратом Ервой®.

Лечение препаратом Ервой® прекращают без возобновления у пациентов с кожной сыпью степени 4 или кожным зудом степени 3, которым немедленно назначают терапию высокими дозами глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки) внутривенно. При улучшении состояния пациента начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца.

Препарат Ервой® следует назначать с осторожностью у пациентов с тяжелыми или жизнеугрожающими нежелательными реакциями со стороны кожи в анамнезе на ранее проводимую противоопухолевую терапию, направленную на стимуляцию иммунитета.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны нервной системы

В клинических исследованиях препарата Ервой® отмечались серьезные неврологические побочные реакции: синдром Гийена-Барре (в том числе с летальным исходом), миастения гравис, мышечная слабость, сенсорная нейропатия.

При моторной нейропатии неясной этиологии, мышечной слабости или сенсорной нейропатии, продолжающихся более 4-х суток, следует исключить причины невоспалительного характера (прогрессирование онкологического заболевания, инфекции, метаболический синдром, сопутствующая терапия лекарственными препаратами). У пациентов с нейропатией средней степени (степень 2, моторная и сенсорная или только моторная), возможно, связанной с применением препарата Ервой®, введение препарата приостанавливают. При разрешении неврологических симптомов до исходного уровня можно возобновить терапию препаратом Ервой®.

Лечение препаратом Ервой® прекращают без возобновления у пациентов с тяжелой сенсорной нейропатией (степень 3-4) при подозрении на ее связь с препаратом Ервой®. Пациентам назначают терапию в соответствии с установленными методами лечения сенсорной нейропатии, а также немедленно начинают внутривенное введение глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки).

Прогрессирование моторной нейропатии следует рассматривать в качестве иммуноопосредованной побочной реакции и применять соответствующие меры коррекции. Лечение препаратом Ервой® отменяют без возобновления у пациентов с тяжелой (степень 3-4) двигательной нейропатией вне зависимости от причин ее развития.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны эндокринной системы

Препарат Ервой® может вызывать воспаление органов внутренней секреции, нарушение

их функции: гипофизит, гипопитуитаризм, недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз. У пациентов могут наблюдаться неспецифические симптомы, которые могут напоминать другие заболевания, такие как метастазы в мозг или проявления основного заболевания. Основными симптомами являются головная боль и усталость. Могут отмечаться также нарушения полей зрения, изменения поведения, нарушение электролитного баланса, снижение артериального давления. Следует исключить надпочечниково-адреналовый криз как причину появления этих симптомов. В клинических исследованиях препарата Ервой® случаи иммуноопосредованной от средней степени до тяжелой эндокринопатии (степень 2-4) отмечались спустя 7-20 недель после начала лечения. Обычно в таких случаях состояние пациента удавалось корректировать при помощи иммунодепрессантов и заместительной гормонотерапии.

При появлении любых признаков надпочечниково-адреналового криза (тяжелое обезвоживание, снижение артериального давления или шок) рекомендуется немедленное внутривенное введение глюкокортикостероидов с минералокортикоидной активностью. Следует установить наличие или отсутствие у пациента сепсиса или инфекций. Если есть признаки недостаточности надпочечников, но пациент не находится в состоянии надпочечниково-адреналового криза, необходимо провести обследование пациента. Если результаты обследования (сканирование гипофиза или лабораторные тесты) выявили нарушение эндокринной функции, для подавления воспаления в соответствующей железе следует назначить короткий курс лечения высокими дозами глюкокортикостероидов (например, дексаметазон в дозе 4 мг каждые 6 часов). При этом запланированное введение дозы препарата Ервой® следует отменить. Неизвестно, способствует ли лечение глюкокортикостероидами восстановлению функции эндокринной железы. Следует также начать заместительную гормонотерапию, при необходимости – длительную.

При улучшении клинической симптоматики или результатов лабораторных тестов пациента лечение препаратом Ервой® можно возобновить, при этом снижение дозы глюкокортикостероидов проводят медленно и постепенно как минимум в течение 1 месяца.

Другие побочные реакции, вызванные влиянием препарата на иммунную систему

В клинических исследованиях препарата Ервой® отмечались следующие побочные реакции, которые могут быть опосредованы влиянием препарата на иммунную систему: увеит, эозинофилия, повышение активности липаз, гломерулонефрит. Дополнительно были отмечены: воспаление радужной оболочки глаза, гемолитическая анемия, повышение активности амилазы и пневмония. Если эти побочные реакции выражены в тяжелой степени (степень 3-4), может потребоваться немедленное применение глюкокортикостероидов в высоких дозах и отмена препарата Ервой®. При развитии у пациента на фоне лечения препаратом Ервой® увеита, воспаление радужной оболочки глаза или эписклерита показано применение местных глюкокортикостероидов в виде глазных капель.

Инфузионные реакции

Препарат Ервой® может вызывать тяжелые инфузионные реакции. В случае развития тяжелой инфузионной реакции инфузию препарата следует прекратить и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Пациенты с легкой или средней степенью инфузионной реакции могут продолжить лечение препаратом с условием тщательного наблюдения за состоянием пациента. Можно рассмотреть вопрос о премедикации антигистаминными и жаропонижающими препаратами.

Особые группы пациентов

Пациенты с меланомой глаза, первичной меланомой центральной нервной системы (ЦНС) и активными метастазами в мозг не были включены в основное клиническое исследование препарата Ервой®.

В клинических исследованиях также не участвовали пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе (кроме витилиго и компенсированных эндокринных

заболеваний с недостаточностью функции, например, гипотиреоз), в том числе пациенты, которым необходима системная терапия иммунодепрессантами по поводу имеющегося аутоиммунного заболевания или по поводу трансплантации органа. Следует избегать применения препарата Ервой® у пациентов с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями в активной фазе, так как избыточная активация иммунной системы может привести к состоянию, угрожающему жизни пациента. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ервой® всем пациентам с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, тщательно и на индивидуальной основе взвешивая риск и пользу от применения препарата у каждого пациента.

Совместное введение с вемурафенибом
В клинических исследованиях 1-ой фазы было отмечено бессимптомное повышение активности трансаминаз 3 степени (АЛТ/АСТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы) и концентрации билирубина (общий билирубин в 3 раза превышает верхнюю границу нормы) при совместном применении комбинации препарата Ервой® (3 мг/кг) и вемурафениба (960 мг или 720 мг 2 раза в день). Ввиду этого, совместное применение указанных препаратов не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на диете с контролируемым потреблением солей натрия
1 мл препарата Ервой® содержит 0,1 ммоль (2,30 мг) натрия, что следует учитывать при назначении пациентам на диете с контролируемым потреблением солей натрия.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Ввиду возможного появления нежелательных реакций, таких как утомляемость, пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в период лечения препаратом Ервой®, до установления факта, что данные побочные реакции у них отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инфузий 5 мг/мл.
По 10 мл или 40 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.
Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.
Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
Бакстер Фармасьютикал Солюшнз ЛЛС, США
927 Саус Карри Пайк, Блумингтон, Индиана 47403, США
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)/ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в РФ:
ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9
Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Менеджер отдела регистрации
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Е.В. Скороход