

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

YERVOY 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 5 mg ipilimumab.
Ett hetteglass med 10 ml inneholder 50 mg ipilimumab.
Ett hetteglass med 40 ml inneholder 200 mg ipilimumab.

Ipilimumab er et fullstendig humant anti-CTLA-4 monoklonalt antistoff (IgG1 κ) som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml konsentrat inneholder 0,1 mmol natrium, som tilsvarer 2,30 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som kan inneholde ubetydelige (få) småpartikler, med pH på 7,0 og en osmolalitet på 260-300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

YERVOY er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom over 12 år (se pkt. 4.4 for mer informasjon).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må innledes og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år

Anbefalt induksjonsregime av YERVOY er 3 mg/kg administrert i løpet av en 90-minutters periode hver 3. uke, totalt 4 doser. Pasienten bør få hele induksjonsregimet (4 doser) hvis det tolereres, uavhengig av om det oppstår nye lesjoner eller vekst av eksisterende lesjoner. Vurdering av tumorrespons skal kun gjøres etter at induksjonsbehandlingen er fullført.

Leverfunksjonstester (LFT) og tyreoidfunksjonstester bør utføres før behandling og før hver dose med YERVOY. Dessuten skal ethvert tegn på immunrelaterte bivirkninger, inkludert diaré og kolitt, vurderes under behandling med YERVOY (se tabellene 1A, 1B og pkt. 4.4).

Barn under 12 år

Sikkerhet og effekt av ipilimumab hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Permanent seponering av behandling eller tilbakeholdelse av doser

Behandling av immunrelaterte bivirkninger kan kreve tilbakeholdelse av en dose eller permanent seponering av YERVOY, og innføring av systemisk høydosebehandling med kortikosteroider. I noen tilfeller kan en annen immunsuppressiv behandling vurderes (se pkt. 4.4).

Dosereduksjon anbefales ikke.

Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser er beskrevet i tabellene 1A og 1B. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

| Tabell 1A Når skal YERVOY seponeres permanent? | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| YERVOY skal seponeres permanent hos pasienter med bivirkningene nedenfor. Behandling av disse bivirkningene kan også kreve systemisk høydosebehandling med kortikosteroid hvis de påvises eller mistenkes å være immunrelaterte (se pkt. 4.4 for detaljerte retningslinjer for håndtering). | |
| <u>Alvorlige eller livstruende bivirkninger</u> | NCI-CTCAE v4 grad^a |
| Gastrointestinale: Alvorlige symptomer (abdominalsmerte, alvorlig diaré eller signifikant endring i antall avføringer, blod i avføring, gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforasjon) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 3 eller 4 diaré eller kolitt |
| Lever: Alvorlig forhøyede verdier av aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), eller total bilirubin eller symptomer på levertoksisitet | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 3 eller 4 økning i ASAT, ALAT eller total bilirubin |
| Hud: Livstruende hudutslett (inkludert Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse) eller alvorlig utbredt kløe, som hemmer daglige aktiviteter eller krever medisinsk intervensjon | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 4 utslett eller grad 3 kløe |
| Nevrologiske: Nyoppstått eller forverret alvorlig motorisk eller sensorisk nevropati | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 3 eller 4 motorisk eller sensorisk nevropati |
| Andre organsystemer^b: (f.eks. nefritt, pneumonitt, pankreatitt, ikke-infeksiøs myokarditt) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ Grad 3 immunrelaterte reaksjoner^c ▪ ≥ Grad 2 for immunrelaterte øyesykdommer som IKKE responderer på topisk immunsuppressiv behandling |

^a Toksisitetsgraderingen er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Eventuelle andre bivirkninger som er påvist eller mistenkt å være immunrelaterte skal graderes i henhold til CTCAE. Avgjørelse om seponering av YERVOY skal baseres på alvorlighetsgrad.

^c Pasienter med alvorlig (grad 3 eller 4) endokrinopati kontrollert med hormonerstatningsbehandling kan fortsette behandlingen.

| Tabell 1B Når skal doser av YERVOY tilbakeholdes? | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hold tilbake en YERVOY-dose^a hos pasienter med følgende immunrelaterte bivirkninger. Se pkt. 4.4 for detaljerte retningslinjer for håndtering. | |
| <u>Milde til moderate immunrelaterte bivirkninger</u> | Handling |
| Gastrointestinale: Moderat diaré eller kolitt, som enten ikke kan kontrolleres medisinsk eller som vedvarer (5-7 dager) eller kommer tilbake | <ol style="list-style-type: none"> 1. Hold tilbake dose inntil bivirkningen går tilbake til grad 1 eller grad 0 (eller tilbake til baseline). 2. Dersom bedring inntreffer, gjenoppta behandlingen. 3. Dersom bedring ikke har inntruffet, fortsett med å holde tilbake doser inntil bedring inntreffer. Behandlingen kan deretter gjenopptas.^d 4. Avbryt behandling med YERVOY dersom ikke bedring til grad 1 eller grad 0, eller til baseline inntreffer. |
| Lever: Grad 2 økning i ASAT, ALAT eller total bilirubin | |
| Hud: Moderat til alvorlig (grad 3) ^b hudutslett eller (grad 2) utbredt/intens kløe uavhengig av etiologi | |
| Endokrine: Alvorlige bivirkninger i endokrine kjertler, slik som hypofysitt og tyreoiditt som ikke er adekvat kontrollert med hormonsubstitusjonsbehandling eller immunsuppressiv høydosebehandling | |
| Nevrologiske: Moderat (grad 2) ^b uforklarlig motorisk nevropati, muskelsvakhet eller sensorisk nevropati (som varer mer enn 4 dager) | |
| Andre moderate bivirkninger^c | |

^a Dosereduksjon av YERVOY anbefales ikke.

^b Toksisitetsgraderingen er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Eventuelle andre bivirkninger i organsystemer som anses som immunrelaterte skal graderes i henhold til CTCAE. Avgjørelse om å holde tilbake en dose skal baseres på alvorlighetsgrad.

^d Inntil alle 4 dosene er administrert eller 16 uker fra første dose, avhengig av hva som inntreffer tidligst.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av YERVOY hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes svært begrensede tilgjengelige data. YERVOY bør ikke brukes hos barn under 12 år.

Eldre

Det er ikke rapportert forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Ingen spesiell dosejustering er nødvendig i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av YERVOY er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultater fra populasjonsfarmakokinetikk, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av YERVOY er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er ingen bestemt dosejustering nødvendig hos pasienter med

lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2.). YERVOY må administreres med forsiktighet hos pasienter med transaminasenivåer $\geq 5 \times \text{ULN}$ eller bilirubinnivå $> 3 \times \text{ULN}$ ved baseline (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

YERVOY er til intravenøs bruk. Anbefalt infusjonsperiode er 90 minutter.

YERVOY kan administreres intravenøst uten fortynning eller kan fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning til konsentrasjoner mellom 1 og 4 mg/ml.

YERVOY skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

For instruksjoner vedrørende håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunrelaterte reaksjoner

Ipilimumab er forbundet med inflammatoriske bivirkninger som følge av økt eller overdreven immunaktivitet (immunrelaterte bivirkninger), som trolig er relatert til virkningsmekanismen. Alvorlige eller livstruende immunrelaterte bivirkninger kan påvirke lever, hud, det gastrointestinale, nevrologiske og endokrine systemet, eller andre organsystemer. Mens de fleste immunrelaterte bivirkninger oppsto i løpet av induksjonsperioden, er det også rapportert oppstart flere måneder etter den siste dosen med ipilimumab. Med mindre alternativ etiologi har blitt identifisert, må diaré, økt avføringsfrekvens, blod i avføringen, forhøyede leverfunksjonsverdier, utslett og endokrinopati anses å være inflammatoriske og relatert til ipilimumab. Tidlig diagnose og hensiktsmessig behandling er avgjørende for å minimere livstruende komplikasjoner.

Systemisk høydosebehandling med kortikosteroider, med eller uten ytterligere immunsuppressiv behandling kan være nødvendig for å behandle alvorlige immunrelaterte bivirkninger. Ipilimumab-spesifikke retningslinjer for håndtering av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet nedenfor.

Immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner

Ipilimumab er forbundet med alvorlige immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner. Dødsfall som skyldes gastrointestinal perforasjon er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i en fase 3-studie (MDX010-20, se pkt. 5.1), var median tid til oppstart av alvorlige eller dødelige (grad 3-5) immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner 8 uker (varierte fra 5 til 13 uker) etter behandlingsstart. Med protokollspesifikke retningslinjer for håndtering oppsto bedring (definert som forbedring til mild (grad 1) eller lavere, eller til alvorlighetsgrad som ved baseline) i de fleste tilfellene (90 %), med en median tid fra oppstart til bedring på 4 uker (varierte fra 0,6 til 22 uker).

Pasienter skal følges opp iht. gastrointestinale tegn og symptomer som kan indikere immunrelatert kolitt eller gastrointestinal perforasjon. Klinisk manifestasjon kan inkludere diaré, økt avføringsfrekvens, abdominalsmerter eller hematokesi med eller uten feber. Diaré eller kolitt som oppstår etter oppstart av ipilimumab skal umiddelbart undersøkes for å ekskludere infeksøs eller annen alternativ etiologi. I kliniske studier var immunrelatert kolitt assosiert med tegn på mukosal inflammasjon, med eller uten ulcerasjon, og lymfocytisk og nøytrofil infiltrasjon.

Anbefalinger for håndtering av diaré eller kolitt er basert på symptomenes alvorlighetsgrad (i henhold til NCI-CTCAE v4 klassifisering av alvorlighetsgrad). Pasienter med mild til moderat (grad 1 eller 2)

diaré (en økning på opptil 6 avføringer pr. dag) eller mistenkt mild til moderat kolitt (f.eks. abdominalsmerter eller blod i avføringen) kan fortsette med ipilimumab-behandling. Symptomatisk behandling (f.eks. loperamid, væskeerstatning) og nøye overvåking anbefales. Dersom milde eller moderate symptomer vender tilbake eller vedvarer i 5-7 dager, skal den planlagte dosen av ipilimumab tilbakeholdes og behandling med kortikosteroider (f.eks. prednison 1 mg/kg oralt én gang daglig eller tilsvarende) bør innledes. Dersom bedring til grad 0-1 eller tilbakegang til baseline oppstår, kan ipilimumab gjenopptas (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig (grad 3 eller 4) diaré eller kolitt (se pkt. 4.2), og systemisk høydosebehandling med intravenøse kortikosteroider bør innledes umiddelbart. (I kliniske studier er det brukt metylprednisolon 2 mg/kg/dag). Så snart diaré og andre symptomer er under kontroll, kan en gradvis nedtrapping av kortikosteroid startes basert på klinisk skjønn. I kliniske studier førte en rask nedtrapping (over perioder på < 1 måned) til tilbakefall av diaré eller kolitt hos enkelte pasienter. Pasienter skal undersøkes for tegn på gastrointestinal perforasjon eller peritonitt.

Erfaring fra kliniske studier vedrørende behandling av kortikosteroid-refraktær diaré eller kolitt er begrenset. Imidlertid kan tilleggsbehandling med et annet immunsuppressivt middel til kortikosteroidregimet vurderes. I kliniske studier ble en enkelt dose med infliksimab 5 mg/kg lagt til, med mindre det var kontraindisert. Infliksimab skal ikke brukes dersom gastrointestinal perforasjon eller sepsis mistenkes. (Se preparatomtalen for infliksimab).

Immunrelatert levertoksisitet

Ipilimumab er forbundet med alvorlig immunrelatert levertoksisitet. Dødsfall som skyldes leversvikt er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i MDX010-20, varierte tid til oppstart av moderat til alvorlig eller fatal (grad 2-5) immunrelatert levertoksisitet fra 3 til 9 uker etter behandlingsstart. Med protokollspesifikke retningslinjer for håndtering varierte tid til bedring fra 0,7 til 2 uker.

Levertransaminaser og bilirubin skal evalueres før hver dose med ipilimumab, da tidlige forandringer i laboratorieverdier kan indikere en begynnende immunrelatert hepatitt (se pkt. 4.2). Forhøyede leverfunksjonsverdier kan utvikles uten kliniske symptomer. Økning i ASAT og ALAT eller total bilirubin skal evalueres for å ekskludere andre årsaker til leverskade, inkludert infeksjoner, tumorprogresjon, eller samtidig medisinerings og overvåkes inntil bedring. Leverbiopsi fra pasienter med immunrelatert levertoksisitet viste tegn på akutt inflammasjon (nøytrofiler, lymfocytter og makrofager).

Hos pasienter med grad 2 økning av transaminase eller total bilirubin, skal den planlagte dosen med ipilimumab tilbakeholdes, og leverfunksjonsverdiene overvåkes inntil bedring. Etter bedring kan behandlingen med ipilimumab gjenopptas (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med grad 3 eller 4 økning av transaminase eller total bilirubin, skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2) og systemisk høydosebehandling med intravenøse kortikosteroider (som f.eks. metylprednison 2 mg/kg daglig eller tilsvarende) bør innledes umiddelbart. Hos slike pasienter skal leverfunksjonsverdiene overvåkes inntil normalisering. Så snart symptomene er forsvunnet og leverfunksjonsverdiene viser vedvarende forbedring eller går tilbake til utgangsnivået, kan en gradvis nedtrapping av kortikosteroid startes basert på skjønn. Nedtrappingen skal foregå over en periode på minst 1 måned. Økning av leverfunksjonsverdier under nedtrappingen kan håndteres ved en økning av kortikosteroiddosen og en langsommere nedtrapping.

Hos pasienter med signifikant forhøyede leverfunksjonsverdier som ikke lar seg behandle med kortikosteroider, kan tilleggsbehandling med et annet immunsuppressivt middel til kortikosteroidregimet vurderes. I kliniske studier ble mykofenolatmofetil gitt til pasienter som ikke responderte på kortikosteroidbehandling, eller som hadde en økning i leverfunksjonsverdier under

nedtrappingen av kortikosteroidbehandlingen og som ikke responderte på økning av dosen med kortikosteroid. (Se preparatomtalen for mykofenolatmofetil).

Immunrelaterte bivirkninger i huden

Ipilimumab er forbundet med alvorlige bivirkninger i huden som kan være immunrelaterte. Sjeldne tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (inkludert Stevens-Johnson syndrom) har blitt observert, inkludert noen med fatalt utfall. Sjeldne tilfeller av legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er også rapportert i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

DRESS opptrer som et utslett med eosinofili assosiert med en eller flere av følgende kjennetegn: feber, lymfeknutesvulst, ansiktsødem og påvirkning av indre organer (lever, nyrer, lunger). DRESS kan karakteriseres av en lang latensperiode (to til åtte uker) mellom legemiddeleksponering og sykdomsutbrudd.

Forsiktighet bør utvises når Yervoy vurderes brukt hos en pasient som tidligere har opplevd bivirkning i form av alvorlig eller livstruende hudreaksjon under en tidligere immunstimulerende kreftterapi.

Ipilimumab-indusert utslett og kløe var i hovedsak mildt eller moderat (grad 1 eller 2) og responderte på symptomatisk behandling. Hos pasienter som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i MDX010-20, var median tid til oppstart av moderate til alvorlige eller fatale (grad 2-5) bivirkninger i huden 3 uker (varierte fra 0,9 til 16 uker) etter behandlingsstart. Med protokollspesifikke retningslinjer for håndtering oppsto bedring i de fleste tilfellene (87 %), med en median tid fra oppstart til bedring på 5 uker (varierte fra 0,6 til 29 uker).

Ipilimumab-indusert utslett og kløe skal håndteres basert på alvorlighetsgrad. Pasienter med mildt til moderat (grad 1 eller 2) utslett kan fortsette behandlingen med ipilimumab sammen med symptomatisk behandling (f.eks. antihistaminer). Ved mildt til moderat utslett eller mild kløe som vedvarer i 1 til 2 uker og som ikke forbedres med topiske kortikosteroider, bør oral kortikosteroidbehandling innledes (f.eks. prednison 1 mg/kg én gang om dagen eller tilsvarende).

Hos pasienter med alvorlig (grad 3) utslett, bør den planlagte dosen med ipilimumab tilbakeholdes. Hvis de initiale symptomene bedres til milde (grad 1) eller forsvinner, kan behandlingen med ipilimumab gjenopptas (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos pasienter med veldig alvorlig (grad 4) utslett eller alvorlig (grad 3) kløe (se pkt. 4.2), og systemisk høydosebehandling med intravenøse kortikosteroider (f.eks. metyprednisolon 2 mg/kg/dag) bør innledes umiddelbart. Så snart utslett eller kløe er under kontroll, kan en gradvis nedtrapping av kortikosteroid startes basert på klinisk skjønn. Nedtrappingen bør foregå over en periode på minst 1 måned.

Immunrelaterte nevrologiske reaksjoner

Ipilimumab er forbundet med alvorlige immunrelaterte bivirkninger. Fatalt Guillain-Barré syndrom er rapportert i kliniske studier. Myasthenia gravis-liknende symptomer er også rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter kan få muskelsvakhet. Sensorisk nevropati kan også forekomme.

Uforklarlig motorisk nevropati, muskelsvakhet eller sensorisk nevropati som varer > 4 dager må undersøkes og ikke-inflammatoriske årsaker, slik som sykdomsprogresjon, infeksjoner, metabolske syndromer og samtidig medisinerings må ekskluderes. Hos pasienter med moderat (grad 2) nevropati (motorisk med eller uten sensorisk) med sannsynlig sammenheng med ipilimumab, bør den planlagte dosen tilbakeholdes. Hvis de nevrologiske symptomene bedres til baseline, kan behandling med ipilimumab gjenopptas (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig (grad 3 eller 4) sensorisk nevropati som mistenkes å ha sammenheng med ipilimumab (se pkt. 4.2). Pasientene må behandles i henhold til

sykehusets retningslinjer for behandling av sensorisk nevropati og intravenøs kortikosteroidbehandling (f.eks. metylprednisolon 2 mg/kg/dag) bør innledes umiddelbart.

Progressive tegn på motorisk nevropati skal anses som immunrelaterte og håndteres deretter. Ipilimumab skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig (grad 3 eller 4) motorisk nevropati uavhengig av årsak (se pkt. 4.2).

Immunrelatert endokrinopati

Ipilimumab kan forårsake inflammasjon i organer i det endokrine systemet, manifestert som hypofysitt, hypopituitarisme, utilstrekkelig binyrefunksjon og hypothyreodisme (se pkt. 4.8). Pasienter kan ha uspesifikke symptomer som kan samsvare med andre årsaker, slik som hjernemetastaser eller underliggende sykdom. De vanligste kliniske symptomene inkluderer hodepine og fatigue (tretthet). Symptomer kan også være forstyrrelse av synsfeltet, endret oppførsel, elektrolyttforstyrrelser og hypotensjon. Det skal utelukkes at pasientens symptomer skyldes adrenal krise. Klinisk erfaring med ipilimumab-assosiert endokrinopati er begrenset.

Hos pasienter som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i MDX010-20, varierte tid til oppstart av moderat til veldig alvorlig (grad 2-4) immunrelatert endokrinopati fra 7 til nesten 20 uker etter behandlingsstart. Immunrelatert endokrinopati observert i kliniske studier ble generelt kontrollert med immunsuppressiv behandling og hormonsubstitusjonsbehandling.

Ved tegn på akutt binyrebarksvikt, slik som alvorlig dehydrering, hypotensjon eller sjokk, anbefales umiddelbar intravenøs administrering av kortikosteroider med mineralkortikoid aktivitet, og det skal undersøkes om pasienten har sepsis eller infeksjoner. Ved tegn på utilstrekkelig binyrefunksjon uten at pasienten har akutt binyrebarksvikt, skal ytterligere undersøkelser vurderes, inkludert laboratorie- og bildeundersøkelser. Evaluering av laboratorieresultater for å vurdere endokrin funksjon kan utføres før kortikosteroidbehandling innledes. Dersom bildediagnostikk av hypofyse eller laboratorietester på endokrin funksjon er unormal, anbefales en kortvarig høydosebehandling med kortikosteroider (f.eks. deksametason 4 mg hver 6. time eller tilsvarende) for å behandle inflammasjonen i de berørte kjertlene. Den planlagte dosen med ipilimumab skal tilbakeholdes (se pkt. 4.2). Det er på nåværende tidspunkt ukjent om kortikosteroidbehandlingen reverserer kjerteldysfunksjon. Hensiktsmessig hormonsubstitusjon skal også innledes. Langvarig hormonsubstitusjonsbehandling kan være nødvendig.

Så snart symptomene eller de unormale laboratriverdiene er under kontroll og pasienten viser tydelig tegn til bedring, kan behandlingen med ipilimumab gjenopptas og gradvis nedtrapping av kortikosteroid startes basert på klinisk skjønn. Nedtrappingen skal foregå over en periode på minst 1 måned.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende bivirkninger, som mistenkes å være immunrelaterte, er i tillegg rapportert hos pasienter behandlet med 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i MDX010-20: uveitt, eosinofili, lipaseøkning og glomerulonefritt. I tillegg er iritt, hemolytisk anemi, amylaseøkninger, multiorgansvikt og pneumonitt rapportert hos pasienter behandlet med 3 mg/kg ipilimumab + gp100 peptidvaksine i MDX010-20. Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Hvis reaksjonene er alvorlige (grad 3 eller 4) kan disse kreve umiddelbar systemisk høydosebehandling med kortikosteroider og seponering av behandling med ipilimumab (se pkt. 4.2). Ved ipilimumab-relatert uveitt, iritt eller episkleritt bør øyedråper med kortikosteroid vurderes, hvis medisinsk indisert.

Hematofagisk histiocytose

Hematofagisk histiocytose har blitt rapportert i forbindelse med ipilimumab-behandling. Bivirkningen responderte hovedsakelig godt på behandling med kortikosteroider. I de fleste rapporterte tilfeller har

det forekommet tidligere eller samtidig behandling med en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Forsiktighet bør utvises når ipilimumab gis etter eller i kombinasjon med en PD-1- eller PD-L1-hemmer.

Spesielle populasjoner

Pasienter med okulært melanom, primært melanom i sentralnervesystemet (CNS) og aktive hjernemetastaser var ikke inkludert i MDX010-20-studien (se pkt. 5.1).

Pasienter med okulært melanom ble ikke inkludert i den kliniske studien CA184-169. Pasienter med hjernemetastaser ble imidlertid inkludert i studien hvis de ikke hadde nevrologiske symptomer relatert til metastatiske hjerneelesjoner og hvis de ikke trengte eller fikk systemisk kortikosteroidbehandling innen 10 dager før oppstart av behandling med ipilimumab (se pkt. 5.1).

Pasienter med okulært melanom, aktive hjernemetastaser og tidligere behandling med ipilimumab ble ikke inkludert i den pediatrike studien CA184070 (se pkt. 5.1).

Pasienter med okulært melanom, aktive hjernemetastaser og tidligere behandling med CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- eller CD137-målrettede midler ble ikke inkludert i den pediatrike studien CA184178 (se pkt. 5.1).

Infusjonsreaksjon

Det forekom enkelte rapporter om alvorlige infusjonsreaksjoner i kliniske studier. Ved en alvorlig infusjonsreaksjon skal infusjonen med ipilimumab avsluttes og adekvat medisinsk behandling administreres. Pasienter med mild eller moderat infusjonsreaksjon kan få ipilimumab under nøye overvåking. Premedikasjon med antipyretika og antihistaminer kan vurderes.

Pasienter med autoimmune sykdommer

Pasienter med autoimmune sykdommer i sykehistorien (annet enn vitiligo og adekvat kontrollerte endokrine forstyrrelser slik som hypotyreoidisme), inkludert de som trenger systemisk immunsuppressiv behandling for eksisterende, aktiv autoimmun sykdom eller etter organtransplantasjon, ble ikke evaluert i kliniske studier. Ipilimumab er en T-celle-forsterker som muliggjør immunrespons (se pkt. 5.1) og kan derfor interferere med immunsuppressiv behandling og resultere i forverring av den underliggende sykdom eller økt risiko for organavstøting. Ipilimumab bør unngås hos pasienter med alvorlig, aktiv autoimmun sykdom hvor ytterligere immunaktivering er potensielt livstruende. Hos andre pasienter med autoimmune sykdommer i sykehistorien, bør ipilimumab brukes med forsiktighet etter nøye vurdering av individuell nytte-risiko.

Pasienter på natriumkontrollert diett

Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,1 mmol (eller 2,30 mg) natrium. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Samtidig administrering med vemurafenib

I en fase 1 -studie ble asymptotisk grad 3 økninger i transaminaser (ALAT/ASAT > 5 x ULN) og bilirubin (total bilirubin > 3 x ULN) rapportert ved samtidig administrering av ipilimumab (3 mg/kg) og vemurafenib (960 mg to ganger daglig eller 720 mg to ganger daglig). Basert på disse foreløpige dataene er samtidig administrering av ipilimumab og vemurafenib ikke anbefalt.

Sekvensiell administrering med vemurafenib

I en fase 2-studie hos pasienter med BRAF-mutert metastatisk melanom var det en høyere forekomst av grad 3+ hudbivirkninger ved sekvensiell behandling med vemurafenib etterfulgt av 10 mg/kg ipilimumab enn med ipilimumab alene. Forsiktighet bør utvises når ipilimumab administreres etter vemurafenib.

Pediatrik populasjon

Begrensede, men ingen langsiktige, sikkerhetsdata er tilgjengelige for bruk av ipilimumab hos ungdom over 12 år.

Kun svært begrensede data er tilgjengelig hos barn under 12 år. Ipilimumab bør derfor ikke brukes hos barn under 12 år.

Før oppstart av behandling med ipilimumab som monoterapi hos ungdom over 12 år, rådes leger til å nøye undersøke den individuelle pasient og ta hensyn til de begrensede tilgjengelige data, den observerte nytten og toksisiteten av ipilimumab som monoterapi i den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.8 og 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff som ikke metaboliseres av cytokrom P450-enzym (CYP_{er}) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer.

En interaksjonsstudie hos voksne med ipilimumab, administrert alene og samtidig med kjemoterapi (dakarbazin eller paklitaksel/karboplatin), ble utført for å evaluere interaksjonen med CYP-isoenzym (særlig CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 og CYP3A4) hos behandlingsnaive pasienter med avansert melanom. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon ble observert mellom ipilimumab og paklitaksel/karboplatin, dakarbazin eller metabolitten 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC).

Andre former for interaksjoner

Kortikosteroider

Bruk av systemiske kortikosteroider ved baseline, før oppstart av ipilimumab, bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til ipilimumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med ipilimumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. Bruk av systemiske kortikosteroider etter oppstart av ipilimumab ser ikke ut til å ha noen innvirkning på effekten av ipilimumab.

Antikoagulanter

Det er kjent at bruk av antikoagulanter øker risikoen for gastrointestinal blødning. Siden gastrointestinal blødning er en bivirkning av ipilimumab (se pkt. 4.8), bør pasienter med behov for samtidig behandling med antikoagulanter overvåkes nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ipilimumab hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Humant IgG1 krysser placenta. Den potensielle risikoen av behandling på fosterutvikling er ukjent. YERVOY er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre klinisk nytte veier tyngre enn potensiell risiko.

Amming

Ipilimumab har vist seg å være til stede i svært lave konsentrasjoner i melk hos cynomolgusaper som ble behandlet under drektighetsforløpet. Det er ukjent om ipilimumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av IgG i morsmelk hos mennesker er generelt begrenset og IgG har lav oral biotilgjengelighet. Signifikant systemisk eksponering av den nyfødte forventes ikke, og ingen effekt hos nyfødte som ammes er forventet. På grunn av muligheten for bivirkninger hos barn som ammes

må det imidlertid besluttes om ammingen skal avbrytes eller om behandlingen med YERVOY skal seponeres. Fordelen ved amming for barnet og fordelene ved YERVOY-behandling for kvinnen må tas med i vurderingen.

Fertilitet

Det er ikke utført studier av effekt av ipilimumab på fertilitet. Effekten av ipilimumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

YERVOY har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensielle bivirkninger slik som fatigue (tretthet) (se pkt. 4.8) bør pasienter rådes til å vise forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner, inntil de med sikkerhet opplever at ipilimumab ikke påvirker dem.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ipilimumab er administrert til omtrent 10 000 pasienter i et klinisk program, hvor bruk ved forskjellige doser og krefttyper ble evaluert. Med mindre noe annet er spesifisert, reflekterer dataene nedenfor bruk av 3 mg/kg ipilimumab i kliniske studier ved melanom. I fase 3-studien MDX010-20 (se pkt. 5.1) fikk pasienter i median 4 doser (varierte fra 1 til 4).

Ipilimumab er oftest forbundet med bivirkninger som skyldes økt eller overdreven immunaktivitet. De fleste av disse, inkludert alvorlige hendelser, opphørte etter oppstart av adekvat medisinsk behandling eller seponering av ipilimumab (se pkt. 4.4 for håndtering av immunrelaterte bivirkninger).

Hos pasienter som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi i MDX010-20, var de vanligst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$ av pasientene) diaré, utslett, kløe, fatigue (tretthet), kvalme, oppkast, nedsatt appetitt og abdominalsmerter. De fleste var milde til moderate (grad 1 eller 2). Behandling med *ipilimumab* ble avsluttet på grunn av bivirkninger hos 10 % av pasientene.

b. Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos pasienter med avansert melanom som ble behandlet med 3 mg/kg ipilimumab i kliniske studier (n = 767) er vist i tabell 2.

Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data etter markedsføring). Bivirkningene er presentert i henhold til avtagende alvorlighetsgrad innen hver frekvensgruppering. Hyppigheten av immunrelaterte bivirkninger hos HLA-A2*0201-positive pasienter som fikk ipilimumab i MDX010-20 var lik den som ble observert i det totale kliniske programmet.

Sikkerhetsprofilen til ipilimumab 3 mg/kg hos kjemoterapinaive pasienter samlet på tvers av fase 2- og 3-studier (n = 75, behandlede), hos behandlingsnaive pasienter i to retrospektive observasjonsstudier (n = 273 og n = 157) og i CA184-169 (n = 362), var tilnærmet lik sikkerhetsprofilen til tidligere behandlede pasienter med avansert melanom.

| Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter med avansert melanom behandlet med 3 mg/kg ipilimumab (n = 767)^a | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | |
| Mindre vanlige | sepsis ^b , septisk sjokk ^b , urinveisinfeksjon, luftveisinfeksjon |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) | |
| Vanlige | tumorsmerte |
| Mindre vanlige | paraneoplastisk syndrom |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | |
| Vanlige | anemi, lymfopeni |
| Mindre vanlige | hemolytisk anemi ^b , trombocytopeni, eosinofili, nøytropeni |
| Ikke kjent | hematofagisk histiocytose ^c |
| Forstyrrelser i immunsystemet | |
| Mindre vanlige | hypersensitivitet |
| Svært sjeldne | anafylaktisk reaksjon |
| Endokrine sykdommer | |
| Vanlige | hypopituitarisme (inkludert hypofysitt) ^c , hypotyroidisme ^c |
| Mindre vanlige | adrenal insuffisiens ^c , sekundær adrenokortikal svikt ^d , hypertyroidisme ^c , hypogonadisme |
| Sjeldne | autoimmun thyreoiditt ^d , thyreoiditt ^d |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | |
| Svært vanlige | nedsatt appetitt |
| Vanlige | dehydrering, hypokalemi |
| Mindre vanlige | hyponatremi, alkalose, hypofosfatemi, tumorlysesyndrom, hypokalsemi ^d |
| Psykiatriske lidelser | |
| Vanlige | forvirring |
| Mindre vanlige | forandringer i mental status, depresjon, nedsatt libido |
| Nevrologiske sykdommer | |
| Vanlige | perifer sensorisk nevropati, svimmelhet, hodepine, letargi |
| Mindre vanlige | Guillain-Barré syndrom ^{b, c} , meningitt (aseptisk), autoimmun sentral nevropati (encefalitt) ^d , synkope, kranienevropati, hjerneødem, perifer nevropati, ataksi, tremor, myoklonus, dysartri |
| Sjeldne | myasthenia gravis ^d |
| Øyesykdommer | |
| Vanlige | tåkesyn, øyesmerter |
| Mindre vanlige | uveitt ^c , blødning i glasslegemet, iritt ^c , øyeødem ^d , blefaritt ^d , redusert visuelt skarpsyn, følelse av fremmedlegeme i øynene, konjunktivitt |
| Sjeldne | Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom ^c |
| Hjertesykdommer | |
| Mindre vanlige | arytmier, atrieflimmer |
| Karsykdommer | |
| Vanlige | hypotensjon, rødming, hetetokter |
| Mindre vanlige | vaskulitt, angiopati ^b , perifer iskemi, ortostatisk hypotensjon |
| Sjeldne | temporalisarteritt ^d |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | |
| Vanlige | dyspné, hoste |
| Mindre vanlige | respirasjonssvikt, akutt åndenødsyndrom ^b , lungeinfiltrasjon, lungeødem, pneumonitt, allergisk rhinitt |
| Gastrointestinale sykdommer | |
| Svært vanlige | diaré ^c , oppkast, kvalme |
| Vanlige | gastrointestinal blødning, kolitt ^{b, c} , forstoppelse, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominalsmerter, slimhinnebetennelse ^d |
| Mindre vanlige | gastrointestinal perforasjon ^{b, c} , tykktarmsperforasjon ^{b, c} , tynntarmsperforasjon ^{b, c} , |

| | |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | peritonitt ^b , gastroenteritt, divertikulose, pankreatitt, enterokolitt, magesår, tykktarmssår, øsofagitt, ileus ^d |
| Sjeldne | proktitt ^d |
| Sykdommer i lever og galleveier | |
| Vanlige | unormal leverfunksjon |
| Mindre vanlige | leversvikt ^{b,c} , hepatitt, hepatomegali, gulsott |
| Hud- og underhudsykdommer | |
| Svært vanlige | utslett ^c , kløe ^c |
| Vanlige | dermatitt, erytem, vitiligo, urtikaria, eksem ^d , alopesi, nattesvette, tørr hud |
| Mindre vanlige | toksisk epidermal nekrolyse ^{b,c} , leukocytoklastisk vaskulitt, hudavskalling, hårfargeforandring ^d |
| Sjeldne | erythema multiforme ^d , psoriasis ^d , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^d |
| Ikke kjent | pemfigoid |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | |
| Vanlige | artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerte, muskelspasmer |
| Mindre vanlige | revmatisk polymyalgi, myositt ^d , artritt, muskelsvakhet ^d |
| Sjeldne | polymyositt ^d |
| Sykdommer i nyre og urinveier | |
| Mindre vanlige | nyresvikt ^b , glomerulonefritt ^c , autoimmun nefritt ^d , renal tubulær acidose, hematuri ^d |
| Sjeldne | proteinuri ^d |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | |
| Mindre vanlige | amenoré |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | |
| Svært vanlige | fatigue (tretthet), reaksjon på injeksjonsstedet, pyreksi |
| Vanlige | frysninger, asteni, ødem, smerter, influensalignende sykdom ^d |
| Mindre vanlige | multiorgansvikt ^{b,c} , systemisk inflammatorisk respons syndrom ^d , infusjonsrelaterte reaksjoner |
| Undersøkelser | |
| Vanlige | økt alaninaminotransferase ^c , økt aspartataminotransferase ^c , økt alkalisk fosfatase i blod ^d , økt bilirubin i blod, vektreduksjon |
| Mindre vanlige | økt gamma-glutamyltransferase ^d , økt kreatinin i blod, økt tyreoidestimulerende hormon i blod, redusert kortisol i blod, redusert kortikotrofin i blod, økt lipase ^e , økt amylase ^c i blod, positive antinukleære antistoffer ^d , redusert testosteron i blod |
| Sjeldne | redusert tyreoidestimulerende hormon i blod ^d , redusert thyroxin ^d , unormal prolaktin i blod ^d |

^a Frekvenser er basert på sammenslåtte data fra 9 kliniske studier med ipilimumab i doseringen 3 mg/kg ved melanom

^b Inkludert fatalt utfall.

^c Ytterligere informasjon om disse potensielle inflammatoriske bivirkningene finnes i "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4. Data presentert i disse punktene reflekterer i hovedsak erfaring fra en fase 3-studie, MDX010-20.

^d Data utenfor det avsluttede programmet for ni kliniske studier på melanom ble inkludert i frekvensbestemmelsene.

^e Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

Ytterligere bivirkninger som ikke er nevnt i tabell 2 er rapportert hos pasienter som fikk andre doser (enten < eller > 3 mg/kg) med ipilimumab i kliniske studier på melanom. Disse tilleggsreaksjonene forekom med en frekvens på < 1 % med mindre annet er bemerket: meningisme, myokarditt, perikardialeffusjon, kardiomyopati, autoimmun hepatitt, erythema nodosum, autoimmun pankreatitt, hyperpituitarisme, hyperparatyreoidisme, smittsom peritonitt, episkleritt, skleritt, Raynauds fenomen, palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom, cytokin frigjøringsyndrom, sarkoidose, redusert gonadotropin i blod, leukopeni, polycytemi, lymfocytose, okulær myositt og nevrosensorisk hørselstap.

Den samlede sikkerhetsprofilen til ipilimumab 3 mg/kg i den kliniske studien CA184-169 (n = 362) var tilsvarende sikkerhetsprofilen etablert for ipilimumab hos pasienter behandlet for avansert melanom.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Om ikke annet er kommentert, er data for følgende utvalgte bivirkninger basert på pasienter som fikk enten 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi (n = 131) eller 3 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med gp100 (n = 380) i en fase 3-studie ved avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom (MDX010-20, se pkt. 5.1). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner

Ipilimumab er forbundet med alvorlige immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner. Dødsfall på grunn av gastrointestinal perforasjon er rapportert hos < 1 % av pasientene som fikk 3 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med gp100.

I gruppen som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi, ble diaré og kolitt uavhengig av alvorlighetsgrad rapportert hos henholdsvis 27 % og 8 %. Frekvensen av alvorlig (grad 3 eller 4) diaré og alvorlig (grad 3 eller 4) kolitt var begge 5 %. Median tid til oppstart av alvorlige eller fatale (grad 3 til 5) immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner var 8 uker (varierte fra 5 til 13 uker) etter behandlingsstart. Med protokollspesifiserte retningslinjer for håndtering oppsto bedring (definert som forbedring til mild (grad 1) eller lavere eller til alvorlighetsgrad som ved baseline) i de fleste tilfellene (90 %), med en median tid fra oppstart til bedring på 4 uker (varierte fra 0,6 til 22 uker). I kliniske studier var immunrelatert kolitt forbundet med tegn på mukosal inflammasjon med eller uten ulcerasjon og lymfocytisk og nøytrofil infiltrasjon.

Immunrelatert levertoksisitet

Ipilimumab er forbundet med alvorlig immunrelatert levertoksisitet. Fatal leversvikt er rapportert hos < 1 % av pasientene som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi.

Økninger i ASAT og ALAT, uavhengig av alvorlighetsgrad, ble rapportert hos henholdsvis 1 % og 2 % av pasientene. Det var ingen rapporter om alvorlig (grad 3 eller 4) forhøyet ASAT eller ALAT. Tid til oppstart av moderat til alvorlig eller fatal (grad 2 til 5) immunrelatert levertoksisitet varierte fra 3 til 9 uker fra behandlingsstart. Med protokollspesifiserte retningslinjer for håndtering varierte tid til bedring fra 0,7 til 2 uker. Leverbiopsi fra pasienter med immunrelatert levertoksisitet i kliniske studier viste tegn på akutt inflammasjon (nøytrofiler, lymfocytter og makrofager).

Immunrelatert levertoksisitet oppstod oftere hos pasienter som fikk ipilimumab i høyere doser enn anbefalt i kombinasjon med dakarbazin, enn hos pasienter som fikk ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi.

Immunrelaterte bivirkninger i huden

Ipilimumab er forbundet med alvorlige bivirkninger i huden som kan være immunrelaterte. Fatal toksisk epidermal nekrolyse (inkludert SJS) er rapportert hos < 1 % av pasientene som fikk ipilimumab i kombinasjon med gp100 (se pkt. 5.1). Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er sjeldent rapportert med ipilimumab i kliniske studier og etter markedsføring. Tilfeldige tilfeller av pemfigoid har blitt rapportert under bruk etter markedsføring.

I gruppen som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi ble utslett og kløe rapportert hos 26 % av pasientene. Ipilimumab-indusert utslett og kløe var i hovedsak mildt (grad 1) eller moderat (grad 2) og responderte på symptomatisk behandling. Median tid til oppstart av moderat til alvorlige eller fatale (grad 2 til 5) bivirkninger i huden var 3 uker etter behandlingsstart (varierte fra 0,9 til 16 uker). Med protokollspesifiserte retningslinjer for håndtering oppsto bedring i de fleste tilfellene (87 %), med en median tid fra oppstart til bedring på 5 uker (varierte fra 0,6 til 29 uker).

Immunrelaterte neurologiske reaksjoner

Ipilimumab er forbundet med alvorlige immunrelaterte neurologiske reaksjoner. Fatale Guillain-Barré syndrom er rapportert hos < 1 % av pasientene som fikk 3 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med gp100. Myasthenia gravis-liknende symptomer er også rapportert hos < 1 % av pasientene som fikk høyere doser med ipilimumab i kliniske studier.

Immunrelatert endokrinopati

I gruppen som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi ble hypopituitarisme, uavhengig av alvorlighetsgrad, rapportert hos 4 % av pasientene. Adrenal insuffisiens, hypertyreoidisme og hypotyreoidisme, uavhengig av alvorlighetsgrad, ble hver rapportert hos 2 % av pasientene. Alvorlig (grad 3 eller 4) hypopituitarisme ble rapportert hos 3 % av pasientene. Det ble ikke rapportert alvorlig eller veldig alvorlig (grad 3 eller 4) adrenal insuffisiens, hypertyreoidisme eller hypotyreoidisme. Tid til oppstart av moderat til veldig alvorlig (grad 2 til 4) immunrelatert endokrinopati varierte fra 7 til nesten 20 uker etter behandlingsstart. Immunrelatert endokrinopati observert i kliniske studier ble generelt godt kontrollert med hormonsubstitusjonsbehandling.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende ytterligere bivirkninger som mistenkes å være immunrelaterte ble rapportert hos < 2 % av pasientene som ble behandlet med 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi: uveitt, eosinofili, forhøyet lipase og glomerulonefritt. I tillegg ble irritt, hemolytisk anemi, forhøyet amylase, multiorgansvikt og pneumonitt rapportert hos pasienter behandlet med 3 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med gp100 peptidvaksine.

d. Pediatrisk populasjon

Ingen nye bivirkninger ble rapportert hos ungdom over 12 år.

I CA184070-studien ble ingen immunrelaterte bivirkninger (irAR) \geq grad 3 rapportert for den ene pasienten over 12 år som ble behandlet med ipilimumab 3 mg/kg. 2 (25,0 %) av 8 pasienter behandlet med 5 mg/kg og 1 (11,1 %) av 9 pasienter behandlet med 10 mg/kg rapporterte hendelser av grad 3-4. Ingen av hendelsene var fatale. Typene av irAR var samsvarende med erfaringen hos voksne. De vanligst rapporterte irAR på tvers av alle grupper var i kategoriene gastrointestinale (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] og 44,4 % [10 mg/kg]), leverfunksjonshendelser (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) og hudhendelser (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg] 33,3 % [10 mg/kg]). Ingen nye eller uventede irAR ble observert i denne studien. Det var ingen åpenbare forskjeller i irAR-spekteret rapportert hos voksne og den pediatriske populasjonen.

I CA184178-studien ble ingen nye eller uventede irAR observert, og de observerte irAR var tilsvarende i frekvens, intensitet og organsted som det som er rapportert i studier hos voksne. 2 pasienter i gruppen med 10 mg/kg opplevde endokrin irAR i form av hyperglykemi av grad 1 og grad 3. Ingen andre endokrinabnormaliteter ble rapportert.

En oppsummering av bivirkninger hos ungdom over 12 år, samt voksne, er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Oppsummering av bivirkninger etter opptil fire doser med 3, 5 og 10 mg/kg, alle behandlede pasienter

| | Antall pasienter (%) | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------|
| | Alder \geq 12 til 21 år | | | Alder 12 til < 18 år | | Voksne | |
| | Avansert melanom og ikke-melanome solide svulster | | | Avansert melanom | | Avansert melanom | |
| | CA184070 | | | CA184178 | | CA184004/ 022 Samlet | CA184004/007 /008/022 Samlet |
| | 3 mg/kg n = 1 | 5 mg/kg n = 8 | 10 mg/kg n = 9 | 3 mg/kg n = 4 | 10 mg/kg n = 8 | 3 mg/kg n = 111 | 10 mg/kg n = 325 |
| Alle dødsfall, n (%) | 1 (100,0) | 4 (50,0) | 2 (22,2) | 2 (50,0) | 3 (37,5) | 26 (23,4) | 71 (21,8) |

Tabell 3: Oppsummering av bivirkninger etter opptil fire doser med 3, 5 og 10 mg/kg, alle behandlede pasienter

| | Antall pasienter (%) | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|--|--|
| | Alder ≥ 12 til 21 år | | | Alder 12 til < 18 år | | Voksne | | | |
| | Avansert melanom og ikke-melanome solide svulster | | | Avansert melanom | | Avansert melanom | | | |
| | CA184070 | | | CA184178 | | CA184004/022 Samlet | CA184004/007/022 Samlet | | |
| | 3 mg/kg n = 1 | 5 mg/kg n = 8 | 10 mg/kg n = 9 | 3 mg/kg n = 4 | 10 mg/kg n = 8 | 3 mg/kg n = 111 | 10 mg/kg n = 325 | | |
| Behandlingsrelaterte dødsfall, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1,8) | 6 (1,8) | | |
| SAE, n (%) | 1 (100,0) | 7 (87,5) | 4 (44,4) | 1 (25,0) | 6 (75,0) | 50 (45,0) | 168 (51,7) | | |
| Legemiddelrelaterte SAE, n (%) | 1 (100,0) | 5 (62,5) | 4 (44,4) | 1 (25,0) | 5 (62,5) | 19 (17,1) | 95 (29,2) | | |
| AE som førte til seponering av studielegemiddel, n (%) | 0 | 3 (37,5) | 2 (22,2) | 1 (25,0) | 5 (62,5) | 12 (10,8) | 88 (27,1) | | |
| Legemiddelrelaterte AE som førte til seponering av studielegemiddel, n (%) | 0 | 3 (37,5) | 2 (22,2) | 1 (25,0) | 5 (62,5) | 9 (8,1) | 61 (18,8) | | |
| irAE, n (%) | 1 (100,0) | 7 (87,5) | 7 (77,8) | 2 (50,0) | 4 (50,0) | 68 (61,3) | 234 (72,0) | | |
| AE, n (%) | 1 (100,0) | 8 (100,0) | 9 (100,0) | 4 (100,0) | 8 (100,0) | 108 (97,3) | 315 (96,9) | | |
| Legemiddelrelaterte AE, n (%) | 1 (100,0) | 7 (87,5) | 9 (100,0) | 2 (50,0) | 7 (87,5) | 88 (79,3) | 274 (84,3) | | |

MedDRA v.17.0 for CA184070, v.19.0 for CA184178, og v.12.1 for Adult Safety Pool. NA = ikke vurdert
 For voksne er dødsfall rapportert i tabellen innen 70 dager etter siste dose, uavhengig av forbindelse. Dødsfall for pедиатriske pasienter er de med studiehendelser innen 30 dager etter siste dose, med unntak av "Alle dødsfall", som var > 30 dager etter siste dose. I CA184178 ble dødsfall rapportert minst 90 dager etter siste dose.
 Tilskrivelse til ipilimumab rapportert som Mulig, Sannsynlig, Bestemt eller Manglende for CA184178 og Adult Safety Pool, og Relatert eller Manglende for CA184070.
 Forkortelser: SAE = alvorlige bivirkninger, AE = bivirkninger, irAE = immunrelaterte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Maksimum tolerert dose med ipilimumab er ikke fastslått. I kliniske studier fikk pasienter opptil 20 mg/kg uten åpenbare toksiske effekter.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C11

Virkningsmekanisme

Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) er en hovedregulator av T-celleaktivitet. Ipilimumab er en "immune checkpoint inhibitor" av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med melanom som fikk ipilimumab økte det gjennomsnittlige absolutte lymfocytantallet (ALC) i perifert blod gjennom hele induksjonsdoseringsperioden. I fase 2-studier var denne økningen doseavhengig. I MDX010-20 (se pkt. 5.1) med 3 mg/kg ipilimumab med eller uten gp100 økte ALC gjennom hele induksjonsdoseringsperioden, mens ingen betydningsfull forandring av ALC ble observert i kontrollgruppen med pasienter som kun fikk en gp100 peptidvaksine under studien.

I perifert blod hos pasienter med melanom ble det observert en gjennomsnittlig prosentvis økning av aktiverte HLA-DR+ CD4+ og CD8+ T-celler etter behandling med ipilimumab, som samsvarte med virkningsmekanismen. En gjennomsnittlig prosentvis økning av sentrale hukommelsesceller (CCR7+ CD45RA-), CD4+ og CD8+ T-celler, og en mindre, men signifikant, gjennomsnittlig prosentvis økning av aktiverte hukommelsesceller (CCR7- CD45RA-), CD8+ T-celler ble også observert etter behandling med ipilimumab.

Immunogenitet

Mindre enn 3% av pasientene med avansert melanom som fikk ipilimumab i kliniske fase 2- og 3-studier utviklet antistoff mot ipilimumab. Ingen hadde noen infusjonsrelatert eller peri-infusjons hypersensitivitet eller anafylaktisk reaksjon. Det ble ikke oppdaget nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab. Samlet sett ble det ikke sett noen tilsynelatende sammenheng mellom utvikling av antistoff og bivirkninger.

Kliniske studier

En fase 3-studie (MDX010-20) viste overlevelsesgevinst hos tidligere behandlede pasienter med avansert melanom (inoperabel eller metastatisk) som fikk ipilimumab ved anbefalt dose på 3 mg/kg. Pasienter med okulært melanom, primært CNS-melanom, aktive hjernemetastaser, humant immunsviktivirus (HIV), hepatitt B og hepatitt C var ikke inkludert i den kliniske studien MDX010-20. Kliniske studier ekskluderte pasienter med ECOG funksjonsstatus > 1 og mukosalt melanom. Pasienter uten levermetastaser som hadde baseline ASAT > 2,5 x øvre normalverdi, pasienter med levermetastaser som hadde baseline ASAT > 5 x øvre normalverdi og pasienter med baseline totalbilirubin \geq 3 x øvre normalverdi ble også ekskludert.

For pasienter med autoimmune sykdommer i sykehistorien, se også pkt. 4.4.

MDX010-20

En dobbelblindet fase 3-studie inkluderte pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som tidligere var behandlet med regimer som inneholdt én eller flere av følgende: IL-2, dakarbazin, temozolamid, fotemustin eller karboplatin. Pasientene ble randomisert i en ratio på 3:1:1 til å få 3 mg/kg ipilimumab + en gp100 peptidvaksine under utprøving (gp100), 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi eller gp100 alene. Alle pasientene var HLA-A2*0201-type. Denne HLA-typen støtter immunpresentasjonen av gp100. Pasientene ble inkludert uavhengig av BRAF mutasjonsstatus ved utgangsnivået. Pasientene fikk ipilimumab hver 3. uke, totalt 4 doser hvis tolerert (induksjonsterapi). Pasienter med åpenbar økning i tumorbyrde før induksjonsperioden var fullført fortsatte med induksjonsbehandlingen, dersom tolerert og hvis de hadde adekvat funksjonsstatus. Vurdering av

tumorrespons med ipilimumab ble gjort ved omtrent uke 12, etter at induksjonsbehandlingen var fullført.

Ytterligere behandling med ipilimumab (rebehandling) ble tilbudt pasienter som utviklet PD etter initiell klinisk respons (PR eller CR) eller SD (i henhold til modifiserte WHO-kriterier) > 3 måneder etter første tumorevaluering. Primært endepunkt var total overlevelse (Overall Survival, OS) i ipilimumab + gp100-gruppen *versus* gp100-gruppen. De viktigste sekundære endepunktene var OS i ipilimumab + gp100-gruppen *versus* ipilimumab-monoterapi-gruppen og ipilimumab-monoterapi-gruppen *versus* gp100-gruppen.

Totalt 676 pasienter ble randomisert: 137 til ipilimumab-monoterapi gruppen, 403 til ipilimumab + gp100-gruppen og 136 til 100-gruppen. Majoriteten fikk alle 4 dosene i løpet av induksjonen. 32 pasienter ble rebehandlet: 8 i ipilimumab-monoterapi-gruppen, 23 i ipilimumab + gp100-gruppen og 1 i gp100-gruppen. Varighet på oppfølgingen var opp til 55 måneder. Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom gruppene. Median alder var 57 år. Majoriteten av pasientene (71-73 %) hadde sykdom av grad M1c og 37-40 % hadde forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) ved baseline. Totalt 77 pasienter var tidligere behandlet for hjernemetastaser.

Regimene som inneholdt ipilimumab viste en statistisk signifikant fordel fremfor gp100 kontrollgruppen i OS. Hazard ratio (HR) for sammenligning av OS mellom ipilimumab som monoterapi og gp100 var 0,66 (95 % konfidensintervall: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Ved subgruppeanalyser var de observerte fordelene på OS konsistente innen de fleste subgruppene av pasienter (M [metastase]-stadium, tidligere interleukin-2, LDH ved behandlingsstart, alder, kjønn, og type og antall tidligere behandlinger). For kvinner over 50 år var imidlertid data som støttet en fordel i OS begrenset ved behandling med ipilimumab. Subgruppeanalysene inkluderer kun små pasientantall og ingen definitive konklusjoner kan derfor trekkes fra disse dataene.

Median og estimerte rater av OS ved 1 og 2 år er vist i tabell 4.

| Tabell 4: | Total overlevelse i MDX010-20 | |
|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| | Ipilimumab 3 mg/kg n = 137 | gp100 ^a n = 136 |
| MedianMåneder (95 % KI) | 10 måneder (8,0, 13,8) | 6 måneder (5,5, 8,7) |
| OS ved 1 år % (95 % KI) | 46 % (37,0, 54,1) | 25 % (18,1, 32,9) |
| OS ved 2 år % (95 % KI) | 24 % (16,0, 31,5) | 14 % (8,0, 20,0) |

^a gp100 peptidvaksinen er en eksperimentell kontroll.

I gruppen som fikk 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi, var median OS for pasienter med SD og PD henholdsvis 22 måneder og 8 måneder. Da denne analysen ble gjort var median ikke nådd for pasienter med CR eller PR.

Hos pasienter hvor det var nødvendig med rebehandling var BORR 38 % (3/8 pasienter) i ipilimumab-monoterapi-gruppen og 0 % i gp100-gruppen. "Disease control rate" (DCR) (definert som CR+PR+SD) var henholdsvis 75 % (6/8 pasienter), 65 % (15/23 pasienter) og 0 %. På grunn av de begrensede pasientantallene i disse analysene kan det ikke trekkes noen definitive konklusjoner med hensyn til effekten av ipilimumab rebehandling.

Utvikling eller vedlikehold av klinisk virkning etter behandling med ipilimumab var den samme med eller uten bruk av systemiske kortikosteroider.

CA184-169

En dobbeltblindet fase 3-studie inkluderte pasienter med tidligere behandlet eller ubehandlet inoperabel stadium III eller stadium IV melanom. Totalt 727 pasienter ble randomisert, 362 fikk ipilimumab 3 mg/kg og 365 fikk ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser. I gruppen som fikk

ipilimumab 10 mg/kg var median OS (95 % KI) 16 måneder (11,63, 17,84). I gruppen som fikk ipilimumab 3 mg/kg var median OS (95 % KI) 12 måneder (9,86, 13,27). Total overlevelse sammenlignet mellom gruppene som fikk ipilimumab 10 mg/kg og 3 mg/kg viste HR = 0,84 (95 % KI: 0,70, 0,99, p-verdi = 0,04). Ingen statistisk signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) ble observert mellom gruppene som fikk 10 mg/kg og 3 mg/kg. (HR 0,89, med 95 % KI på 0,76, 1,04, og p-verdi for log-rank test = 0,1548). BORR var lik i gruppene som fikk 10 mg/kg og 3 mg/kg. I gruppen som fikk 10 mg/kg var BORR 15,3 % (95 % KI: 11,8, 19,5). I gruppen som fikk 3 mg/kg var BORR 12,2 % (95 % KI: 9,0, 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg var assosiert med høyere bivirkningsrater sammenlignet med dosen på 3 mg/kg. Frekvensen av alvorlige bivirkninger i gruppene som fikk 10 mg/kg og 3 mg/kg var 37 % og 18 %. De tre vanligste alvorlige bivirkningene var diaré (10,7 % vs. 5,5 %), kolitt (8,0 % vs. 3,0 %) og hypofysitt (4,4 % vs. 1,9 %). Bivirkninger som førte til seponering i gruppene som fikk 10 mg/kg og 3 mg/kg oppsto hos henholdsvis 31 % og 19 % av pasientene. Bivirkninger førte til dødsfall hos henholdsvis 4 og 2 pasienter.

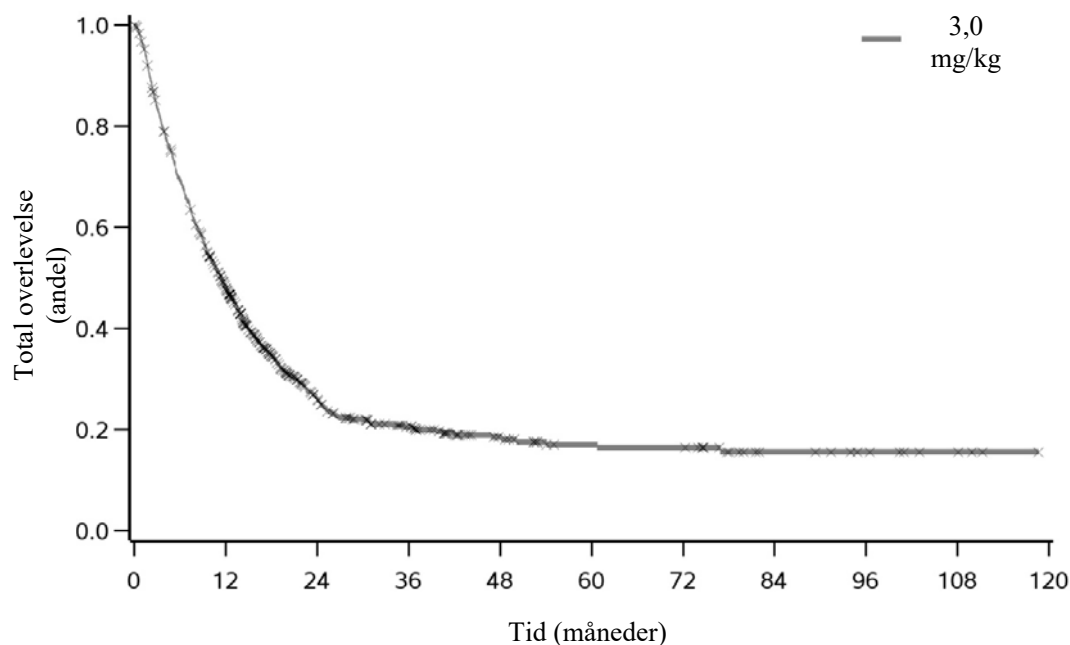
Ved den anbefalte dosen på 3 mg/kg, var median OS tilsvarende i undergruppen av kvinner ≥ 50 år sammenlignet med den samlede populasjonen: (11,40 vs 11,53 måneder). Median OS i undergruppen med hjernemetastaser ved baseline var 5,67 måneder ved den anbefalte dosen på 3 mg/kg.

Andre studier

Total overlevelse ved ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi var tilsvarende hos kjemoterapinaive pasienter samlet på tvers fase 2- og 3-studier (n = 78, randomiserte) og hos behandlingsnaive pasienter i to retrospektive observasjonsstudier (n = 273 og n = 157). I de to observasjonsstudiene hadde 12,1 % og 33,1 % av pasientene metastaser i hjernen ved tidspunktet for diagnosen avansert melanom. I disse studiene var estimert 1-års overlevelsesrate 59,2 % (95 % KI: 53-64,8) og 46,7 % (95 % KI: 38,1-54,9). I en samlet analyse på tvers av fase 2- og 3-studier (n = 78, randomiserte) var estimerte 1-års, 2-års og 3-års overlevelsesrater henholdsvis 54,1 % (95 % KI: 42,5-65,6), 31,6 % (95 % KI: 20,7-42,9) og 23,7 % (95 % KI: 14,3-34,4) hos kjemoterapinaive pasienter.

Fordel på langstidsoverlevelse ved behandling med ipilimumab (3 mg/kg) er vist gjennom en samlet analyse av data på OS fra kliniske studier hos tidligere behandlede og behandlingsnaive pasienter med avansert melanom (N = 965). Kaplan-Meier OS-kurve viste et platå som begynte rundt år 3 (OS-rate = 21 % [95 % KI: 17-24]) som varte opp til 10 år hos noen pasienter (se figur 1).

Figur 1: Total overlevelse med ipilimumab 3 mg/kg i en samlet analyse



Antall med risiko

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 3,0 mg/kg | 965 | 429 | 127 | 73 | 41 | 29 | 28 | 12 | 8 | 4 | 0 |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|

Pediatriisk populasjon

CA180470-studien var en multisenter, fase 1, åpen doseeskaleringsstudie med ipilimumab hos pediatriske pasienter ≥ 1 år til ≤ 21 år med målbare/evaluerbare, ikke-behandlingsbare, tilbakevendende eller behandlingsresistente solide maligne tumorer uten kurativt alternativ med standardbehandling. Studien inkluderte 13 pasienter < 12 år og 20 pasienter ≥ 12 år. Ipilimumab ble gitt hver 3. uke i 4 doser og deretter hver 12. uke i fravær av dosebegrensende toksisitet (DLT) og sykdomsprogresjon. De primære endepunktene var sikkerhet og farmakokinetikk (PK). For pasienter som var 12 år og eldre med avansert melanom ble ipilimumab 5 mg/kg gitt til 3 pasienter og ipilimumab 10 mg/kg til 2 pasienter. Stabil sykdom ble oppnådd hos to pasienter ved ipilimumabdosen på 5 mg/kg, hvorav én hadde varighet på > 22 måneder.

CA184178-studien var en ikke-randomisert, multisenter, åpen fase 2-studie hos ungdomspasienter i alderen 12 til < 18 år med tidligere behandlet eller ubehandlet inoperabelt malignt melanom i stadium III eller IV. Ipilimumab ble gitt hver 3. uke i 4 doser. Det primære effektendepunktet var 1-års overlevelsesrate. De sekundære effektendepunktene beste samlede responsrate (BORR), stabil sykdom (SD), sykdomskontrollrate (DCR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var basert på mWHO-kriterier og bestemt etter utprøvers vurdering. Total overlevelse (OS) ble også evaluert. Tumorvurdering ble utført ved uke 12. Alle pasientene ble fulgt i minst 1 år. Ipilimumab 3 mg/kg ble gitt til fire pasienter og ipilimumab 10 mg/kg ble gitt til åtte pasienter. De fleste av pasientene var menn (58 %) og hvite (92 %). Median alder var 15 år. Stabil sykdom ble oppnådd i 260 dager hos én pasient på ipilimumab 3 mg/kg og omtrent 14 måneder hos én pasient på ipilimumab 10 mg/kg. To pasienter behandlet med ipilimumab 10 mg/kg oppnådde delvis respons, hvorav én var en langvarig respons i over 1 år. Ytterligere effektresultater er presentert i tabell 5.

| Tabell 5: Effektresultater i CA184178 | | |
|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Ipilimumab 3 mg/kg N= 4 | Ipilimumab 10 mg/kg N= 8 |
| 1-års OS (%) (95 % KI) | 75 % (12,8, 96,1) | 62,5% (22,9, 86,1) |
| BORR (%) (95 % KI) | 0% (0, 60,2) | 25% (3,2, 65,1) |
| SD (n/N) ^a | 1/4 | 1/8 |
| DCR (%) (95 % KI) | 25% (0,6, 80,6) | 37,5% (8,5, 75,5) |
| Median PFS (måneder) (95 % KI) | 2,6 (2,3, 8,5) | 2,9 (0,7, NE ^a) |
| Median OS (måneder) (95 % KI) | 18,2 (8,9, 18,2) | Ikke nådd (5,2, NE) |

^a NE= ikke estimerbar

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ipilimumab ble undersøkt hos 785 pasienter med avansert melanom som fikk induksjonsdoser som varierte fra 0,3 til 10 mg/kg administrert én gang hver 3. uke, totalt 4 doser. C_{max} , C_{min} og AUC for ipilimumab viste seg å være doseproporsjonale innen dosevariasjonen som ble undersøkt. Ved gjentatt dosering med ipilimumab administrert hver 3. uke var clearance konstant over tid, og minimal systemisk akkumulasjon ble observert, vist ved en akkumulasjonsindeks på 1,5 ganger eller mindre. Steady state for ipilimumab ble nådd ved den tredje dosen. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, ble følgende gjennomsnittsparmetre (prosent variasjonskoeffisient) oppnådd for ipilimumab: terminal halveringstid på 15,4 dager (34,4 %), systemisk clearance på 16,8 ml/t (38,1 %) og distribusjonsvolum ved steady state på 7,47 l (10,1 %). Den gjennomsnittlige (prosent variasjonskoeffisient) ipilimumab C_{min} oppnådd ved steady state med et induksjonsregime 3 mg/kg var 19,4 mikrog/ml (74,6 %).

Ipilimumabclearance økte med økende kroppsvekt og med økende LDH ved baseline. Det er imidlertid ikke nødvendig med dosejustering ved forhøyet LDH eller kroppsvekt ved administrering

basert på mg/kg. Clearance var ikke påvirket av alder (variasjon 23-88 år), kjønn, samtidig bruk av budesonid eller dakarbazin, funksjonsstatus, HLA A2*0201-status, lett nedsatt leverfunksjon, nedsatt nyrefunksjon, immunogenitet og tidligere kreftbehandling. Effekt av rase ble ikke undersøkt, da det var utilstrekkelig med data for ikke-kaucasiske grupper. Det er ikke gjort kontrollerte studier for å undersøke farmakokinetikken til ipilimumab i den pediatrike populasjonen eller hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Basert på en eksponering-responsanalyse hos 497 pasienter med avansert melanom, var total overlevelse uavhengig av tidligere systemisk behandling mot kreft og økte med høyere ipilimumab $C_{min,ss}$ plasmakonsentrasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Pre-eksisterende lett og moderat nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke ipilimumabclearance hos pasienter med metastatisk melanom, ifølge en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier. Kliniske og farmakokinetiske data ved pre-eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon er mangelfulle, og et mulig behov for dosejustering kan ikke anslås.

Nedsatt leverfunksjon

Pre-eksisterende lett og moderat nedsatt leverfunksjon påvirket ikke ipilimumabclearance hos pasienter med metastatisk melanom, ifølge en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra kliniske studier. Kliniske og farmakokinetiske data ved pre-eksisterende moderat nedsatt leverfunksjon er mangelfulle, og et mulig behov for dosejustering kan ikke anslås. Ingen pasienter med pre-eksisterende alvorlig nedsatt leverfunksjon var identifisert i kliniske studier.

Pediatrik populasjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse med tilgjengelige samlede data fra 565 pasienter fra 4 fase 2-studier hos voksne (N = 521) og 2 pediatrike studier (N = 44), økte clearance av ipilimumab med økende kroppsvekt ved baseline. Alder (2-87 år) hadde ingen klinisk viktig effekt på clearance av ipilimumab. Estimert geometrisk gjennomsnitt av clearance (CL) er 8,72 ml/t hos ungdomspasienter i alderen ≥ 12 til < 18 år. Eksponering hos ungdom er sammenlignbar med den hos voksne som får samme dose i mg/kg. Basert på simulering hos voksne og barn, oppnås sammenlignbar eksponering hos voksne og barn ved den anbefalte dosen på 3 mg/kg hver 3. uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester med gjentatt intravenøs dosering til aper ble ipilimumab generelt godt tolerert. Immunmedierte bivirkninger ble sjelden observert (~3 %) og inkluderte kolitt (som resulterte i et enkelt dødsfall), dermatitt og infusjonsreaksjon (noe som muligens skyldtes akutt cytokinfrigjøring på grunn av rask injeksjonshastighet). Redusert vekt av tyreoida og testikler ble sett i en studie uten at dette ble ledsaget av histopatologiske funn. Klinisk relevans av dette funnet er ukjent.

Effektene av ipilimumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt i en studie på cynomolgusaper. Drektinge aper fikk ipilimumab hver 3. uke fra starten av organogenesen i første trimester fram til fødsel, med eksponeringsnivå (AUC) enten lik eller høyere enn de som er assosiert med den kliniske dosen på 3 mg/kg av ipilimumab. Ingen behandlingsrelaterte bivirkninger på reproduksjon ble påvist i løpet av de to første trimestrene av drektighetsforløpet. I tredje trimester opplevde begge ipilimumabgruppene høyere forekomst av abort, dødfødsel, for tidlig fødsel (med tilsvarende lavere fødselsvekt) og postnatal mortalitet i forhold til kontrollgruppen. Disse funnene var doseavhengige. I tillegg ble eksterne eller viscerale utviklingsabnormiteter registrert i det urogenitale systemet hos 2 avkom eksponert for ipilimumab *in utero*. Et avkom (en hunn) hadde unilateral renal agenese av venstre nyre og ureter, og et avkom (en hann) hadde et sammengrodd urinrør med tilhørende urinveisobstruksjon og subkutant ødem i scrotum. Sammenhengen mellom disse misdannelsene og behandling er uklar.

Studier for å vurdere det mutagene og karsinogene potensialet til ipilimumab er ikke utført. Fertilitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trishydroklorid (2-amino-2-hydroksymetyl-1,3-propandiolhydroklorid)
Natriumklorid
Mannitol (E421)
DTPA (dietylentriaminpentaeddiksyre)
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter anbrudd

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet infunderes eller fortynnes og infunderes umiddelbart etter åpning. Den kjemiske og fysikalske stabiliteten for ufortynnet eller fortynnet konsentrat (mellom 1 og 4 mg/ml) ved bruk er vist å være 24 timer ved 25°C og 2°C til 8°C. Hvis infusjonsvæsken (ufortynnet eller fortynnet) ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares inntil 24 timer enten i kjøleskap (2°C til 8°C) eller ved romtemperatur (20°C til 25°C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i hetteglass (type I-glass) med kork (belagt butylengummikork) og ”flipp-off”-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1.

40 ml konsentrat i hetteglass (type I-glass) med kork (belagt butylengummikork) og ”flipp-off”-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning skal gjøres av kvalifisert personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen:

Den forskrevne dosen til pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med YERVOY konsentrat for å kunne gi den totale dosen pasienten skal ha.

- Hvert hetteglass med 10 ml YERVOY konsentrat gir 50 mg ipilimumab og hvert hetteglass med 40 ml YERVOY konsentrat gir 200 mg ipilimumab.
- Den totale ipilimumabdosen i mg = pasientens vekt i kg x foreskrevet dose i mg/kg.
- Volum av YERVOY konsentrat som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen i mg, delt på 5 (styrken på YERVOY konsentrat er 5 mg/ml).

Tilberedning av infusjonsvæsken:

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

YERVOY kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortykning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte; eller
- etter fortykning til opptil 5 ganger det opprinnelige konsentratvolumet (opptil 4 deler med fortykningsmiddel til 1 del med konsentrat). Den endelige konsentrasjonen skal variere fra 1 til 4 mg/ml. For å fortynne YERVOY konsentrat, bruk enten:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- La det passende antall hetteglass med YERVOY stå i romtemperatur i ca. 5 minutter.
- Inspiser YERVOY konsentrat for partikler og misfarging. YERVOY konsentrat er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde ubetydelige (få) småpartikler. Skal ikke brukes hvis det er unormalt mange partikler eller tegn på misfarging.
- Trekk opp påkrevet volum av YERVOY konsentrat med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonspose (PVC eller ikke-PVC).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5%) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon.

Administrering:

YERVOY infusjonsvæsken skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer YERVOY infusjonsvæske intravenøst i løpet av en periode på 90 minutter.

YERVOY infusjonsvæsken skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

YERVOY infusjonsvæsken er forlikelig med:

- PVC infusjonssett
- Polyetersulfon (0,2 mikrom til 1,2 mikrom) og nylon (0,2 mikrom) in-line filtre

Skyll infusjonslinjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet infusjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/698/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 21. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
USA

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Korea

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)..

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal forsikre seg om at alle leger som kan forventes å forskrive YERVOY er forsynt med følgende:

- FAQ (ofte stilte spørsmål) brosjyre for helsepersonell

- Pasientinformasjonsbrosjyre inkludert Pasientkort

Nøkkelementer i Helsepersonellbrosjyren

- Kort introduksjon til ipilimumab (indikasjon og hensikt med dette verktøyet).
- Liste med viktige immunrelaterte bivirkninger (irARs) og deres symptomer, som beskrevet i pkt. 4.4 i Preparatomtalen:
 - Inflammasjon i gastrointestinaltraktus, slik som kolitt, som kan føre til tarmperforasjon
 - Inflammasjon i lever, slik som hepatitt, som kan føre til leversvikt
 - Inflammasjon i huden som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse)
 - Inflammasjon i nervesystemet som kan føre til nevropati
 - Inflammasjon i det endokrine systemet, inkludert binyrene, hypofysen eller tyreoidea
 - Inflammasjon i øynene
 - Andre relaterte irARs (f.eks. pneumonitt, glomerulonefritt, multi-organsvikt...)
 - Alvorlige infusjonsreaksjoner
- Informasjon om at ipilimumab kan forårsake alvorlige bivirkninger i mange deler av kroppen som kan føre til død og kreve tidlig intervensjon, som beskrevet i retningslinjene for håndtering av immunrelaterte bivirkninger i pkt. 4.4 i Preparatomtalen.
- Viktigheten av å vurdere leverfunksjonstester (LFT), TSH og tegn/symptomer på irARs før hver behandling.
- Oppfølging av pasienter på grunn av sen oppstart (måneder etter behandling) av irARs.
- Påminnelse om å distribuere Pasientinformasjonsbrosjyren, og om å lære opp pasienter/omsorgspersoner om symptomer på irARs og viktigheten av å rapportere dem til legen umiddelbart.

Nøkkelementer i Pasientinformasjonsbrosjyren og Pasientkortet

- Kort introduksjon til ipilimumabs indikasjon og hensikten med dette verktøyet.
- Informasjon om at ipilimumab kan forårsake alvorlige bivirkninger i mange deler av kroppen som kan føre til død og som må tas hånd om umiddelbart.
- Oppfordring om å informere legen om alle medisinske omstendigheter før behandling.
- Beskrivelse av de viktigste symptomene på irARs og viktigheten av å melde fra til behandlende lege umiddelbart dersom symptomer oppstår, vedvarer eller forverres.
 - Gastrointestinale: diaré, blodig avføring, magesmerter, kvalme eller brekninger
 - Lever: gulfarging av huden eller det hvite i øynene
 - Hud: utslett, blemmer og/eller hudavskalling, munnsår
 - Øye: sløret syn, endret syn, øyesmerter
 - Generelle: feber, hodepine, tretthet, svimmelhet eller besvimelse, mørk urin, blødninger, kraftløshet, nummenhet i ben, armer eller ansikt, endret oppførsel, slik som redusert sexlyst, irritabilitet eller glemsomhet
- Viktigheten av ikke å forsøke egenbehandling av noen symptomer uten først å rådføre seg med deres helsepersonell.
- Plassering, inkludert weblink for Pakningsvedlegget på EMAs nettside.
- Viktigheten av alltid å bære med seg det løse Pasientkortet i lommebokstørrelse for å vise det til alt annet helsepersonell enn forskriveren (f.eks. legevaktpersonell). Pasientkortet minner pasienten på nøkkelsymptomer som må rapporteres umiddelbart til lege/sykepleier. Det inneholder også påminnelser om å føre inn legens kontaktinformasjon, og om å gjøre andre leger oppmerksomme på at pasienten behandles med ipilimumab.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må bli enig med Nasjonal legemiddelmyndighet om format og innholdet av materialet nevnt ovenfor før lansering av legemidlet i landet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

YERVOY 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ipilimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 5 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass inneholder 50 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass inneholder 200 mg ipilimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpstoffer: Trishydroklorid, natriumklorid, mannitol (E421), DTPA, polysorbat 80, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

YERVOY 5 mg/ml sterilt konsentrat
ipilimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 5 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass inneholder 50 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass inneholder 200 mg ipilimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Trishydroklorid, natriumklorid, mannitol (E421), DTPA, polysorbat 80, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt konsentrat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

i.v.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

YERVOY 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ipilimumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva YERVOY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker YERVOY
3. Hvordan du bruker YERVOY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer YERVOY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva YERVOY er og hva det brukes mot

YERVOY inneholder virkestoffet ipilimumab, et protein som hjelper immunsystemet ditt til å angripe og ødelegge kreftceller ved hjelp av dine immunceller.

Ipilimumab brukes ved behandling av avansert melanom (en type hudkreft) hos voksne og ungdom over 12 år.

2. Hva du må vite før du bruker YERVOY

Du skal ikke få YERVOY

- dersom du er **allergisk** overfor ipilimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon"). **Snakk med legen** hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Rådfør deg med lege før du bruker YERVOY
 - **betennelse i tarmene (kolitt)** som kan forverres til blødninger og tarmperforasjon. Tegn og symptomer på kolitt kan inkludere diaré (vandig, løs eller bløt avføring), økning i antall avføringer, blod i avføringen eller mørkere avføring, smerter eller ømhet i mageregionen.
 - **leverbetennelse (hepatitt)** som kan føre til leversvikt. Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere gulfarging av det hvite i øynene eller huden (gulsott), smerter på høyre side i mageregionen, tretthet.
 - **hudbetennelse** som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (kjent som toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)). Tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner kan inkludere hudutslett med eller uten kløe, flassende hud, tørr hud, feber, utmattelse, hovent ansikt eller hovne lymfeknuter, økning i eosinofiler (en type hvite blodceller) og effekt på lever, nyrer og lunger. Vær oppmerksom på at reaksjonen som kalles DRESS kan utvikles flere uker eller måneder etter din siste dose.

- **nervebetennelse** som kan føre til lammelse. Symptomer på nerveproblemer kan inkludere muskelsvakhet, nummenhet eller kribling i hender og føtter, tap av bevissthet eller problemer med å våkne.
- **betennelse i hormonproduserende kjertler** (spesielt i hypofyse-, binyre- og skjoldbruskkjertel) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene dine ikke fungerer riktig kan inkludere hodepine, tåkesyn eller dobbeltsyn, tretthet, redusert sexlyst, endret oppførsel.
- **øyebetennelse.** Tegn og symptomer kan inkludere røde øyne, øyesmerter, synsforandringer eller tåkesyn.
- **hematofagisk histiocytose.** En sjelden sykdom hvor immunforsvaret lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan inkludere forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pustevansker, at man lett får blåmerker, nyreproblemer og hjerteproblemer.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. **Ikke prøv å behandle symptomene med andre legemidler.** Legen din kan gi deg legemidler for å forhindre alvorligere komplikasjoner og redusere symptomene dine, holde tilbake den neste dosen av YERVOY eller stoppe behandlingen med YERVOY helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene **noen ganger kan være forsinket**, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helsetilstand før behandlingen. Det vil også bli tatt **blodprøver** under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får YERVOY

- dersom du har en **autoimmun sykdom** (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler).
- dersom du har, eller har hatt **kronisk virusinfeksjon i leveren**, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV).
- dersom du har infeksjon med **humant immunsviktivirus** (HIV-infeksjon) eller ervervet immunsviktsyndrom (AIDS).
- Hvis du tidligere har opplevd en alvorlig hudreaksjon under en tidligere kreftbehandling.

Barn og ungdom

YERVOY bør ikke brukes hos barn under 12 år.

Andre legemidler og YERVOY

Før du blir gitt YERVOY, snakk med legen din

- dersom du tar andre legemidler som nedsetter immunforsvaret ditt, slik som kortikosteroider. Disse legemidlene kan påvirke effekten av YERVOY. Legen din kan imidlertid gi deg kortikosteroider under behandling med YERVOY for å redusere bivirkninger som du kan få med YERVOY.
- dersom du tar blodfortynnende legemidler (antikoagulanter). Disse legemidlene kan øke sannsynligheten for blødninger i magen eller tarmene, som er en bivirkning av YERVOY.
- dersom du nylig har blitt forskrevet Zelboraf (vemurafenib, et annet legemiddel til behandling av melanom). Når YERVOY gis etter at vemurafenib er gitt, kan det øke risikoen for hudbivirkninger.

Rådfør deg også med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Ikke ta noen andre legemidler under behandlingen uten å rådføre deg med lege først. Basert på tidligere data er det ikke anbefalt å bruke YERVOY (ipilimumab) og vemurafenib samtidig på grunn av økt levertoksisitet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller dersom du ammer.

Du må ikke bruke YERVOY hvis du er gravid med mindre legen anbefaler det. Effekten av YERVOY hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet, ipilimumab, kan skade det ufødte barnet.

- Du må bruke **sikker prevensjon** mens du blir behandlet med YERVOY, hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker YERVOY, må du **fortelle det til legen**.

Det er ikke kjent om ipilimumab går over i morsmelk. Det er imidlertid ikke forventet at spedbarnet vil bli betydelig eksponert for ipilimumab gjennom mormelk, og det forventes ingen effekter hos spedbarn som ammes. Spør legen din om du kan amme under eller etter behandling med YERVOY.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil, sykle eller bruk maskiner etter at du har fått YERVOY med mindre du er sikker på at du føler deg vel. Tretthet eller svakhet er en svært vanlig bivirkning av YERVOY, som kan påvirke din evne til å kjøre, sykle eller bruke maskiner.

YERVOY inneholder natrium

Fortell det til legen din dersom du er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett), før du får behandling med YERVOY. YERVOY inneholder 2,3 mg natrium per ml konsentrat.

3. Hvordan du bruker YERVOY

Hvordan YERVOY gis

Du vil få YERVOY på sykehus eller klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Du vil få det som en infusjon (drypp) i en vene (intravenøst) i løpet av en periode på 90 minutter.

Hvor mye YERVOY som gis

Den anbefalte dosen er 3 mg ipilimumab per kg kroppsvekt.

Mengden YERVOY du vil få, vil bli beregnet på bakgrunn av kroppsvekten din. Avhengig av dosen din, vil noe eller alt innholdet i YERVOY hetteglasset bli fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske før bruk. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med YERVOY for å oppnå dosen som kreves.

Du vil bli behandlet med YERVOY en gang hver 3. uke, med til sammen 4 doser. Det kan oppstå nye skader eller vekst av eksisterende skader i huden, noe som kan forventes når du blir behandlet med YERVOY. Legen din vil fortsette å gi deg totalt 4 doser av YERVOY, avhengig av hvordan du tolererer behandlingen.

Dersom du går glipp av en dose med YERVOY

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få YERVOY. Hvis du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med YERVOY

Ved å avbryte behandlingen kan effekten av medisinen stoppe. Ikke avbryt behandlingen med YERVOY uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen din eller bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer på betennelse

YERVOY virker på immunsystem ditt og kan forårsake **betennelse** i deler av kroppen din. Betennelse kan forårsake alvorlig skade på kroppen din, og enkelte betennelsestilstander kan være livstruende.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier hos pasienter som får 3 mg/kg ipilimumab:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- tap av appetitt
- diaré, oppkast eller kvalme
- utslett, kløe
- tretthet eller svakhet (fatigue), reaksjon på injeksjonsstedet, feber

→ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- svulstmerter
- for lav funksjon i skjoldbruskkjertelen, som kan føre til tretthet eller vektøkning, for lav funksjon i hypofysekjertelen
- uttørring
- forvirring
- nerveskade (som gir smerte, svakhet og kramper), svimmelhet, hodepine
- uklart syn, øyesmerter
- lavt blodtrykk, midlertidig ansikts- og halsrødme, følelse av intens varme med svetting og rask puls
- kortpustethet, hoste
- blødning i mage eller tarm, betennelse i tarmene (kolitt), forstoppelse, halsbrann, magesmerter
- unormal leverfunksjon
- betennelse i den indre overflaten av et spesielt organ
- betennelse og rødhet i huden, flekkvis fargeforandring i huden (vitiligo), elveblest (kløende, ujevnt utslett), hårtap eller hårtynning, overdreven svetting om natten, tørr hud
- smerter i muskler og ledd, muskelspasmer
- skjelving, mangel på energi, hevelse, smerter
- influensalignende sykdom
- vekttap

→ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- alvorlig bakterieinfeksjon i blodet (sepsis, septisk sjokk), betennelse rundt hjernen eller ryggmargen, betennelse i magen og tarmene, betennelse i tarmveggen (som fører til feber, oppkast og magesmerter), urinveisinfeksjon, infeksjon i luftveiene
- en gruppe symptomer som skyldes kreft i kroppen, slik som høyt blodnivå av kalsium og kolesterol og lavt blodnivå av sukker (paraneoplastisk syndrom)
- allergisk reaksjon
- for lav funksjon i binyrekjertlene, for høy funksjon i skjoldbruskkjertelen, som kan føre til rask puls, svetting og vekttap, defekt i kjertlene som produserer kjønnshormoner
- redusert funksjon i binyrekjertlene forårsaket av lav aktivitet i hypothalamus (del av hjernen)
- en gruppe metabolske komplikasjoner som forekommer etter kreftbehandling, karakterisert av høyt blodnivå av kalium og fosfat og lavt blodnivå av kalsium (tumorlyse-syndrom)

- forandringer i mental helse, depresjon, redusert sexlyst
- alvorlig og mulig livstruende betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet eller lammelse i armer og ben (Guillain-Barré syndrom), besvimelse, betennelse i nervene i hjernen, opphoping av væske i hjernen, vanskeligheter med å koordinere bevegelser (ataksi), skjelving, korte ufrivillige muskelsammentrekninger, talevansker
- betennelse i øyet, som kan føre til rødhet eller smerter, blødning i øyet, betennelse i den fargede delen av øyet, redusert syn, følelse av å ha fremmedlegeme i øynene, hovne rennende øyne, hevelse i øyet, betennelse på øyelokkene
- uregelmessige eller unormale hjerteslag
- betennelse i blodårene, sykdom i blodårene, redusert blodtilførsel til armer og ben, lavt blodtrykk når man reiser seg
- svært vanskelig for å puste, væskeoppbygging i lungene, lungebetennelse, høysnue
- tarmperforasjon, betennelse i hinnen i tarmveggen, betennelse i tynntarmen, betennelse i tarmen eller bukspyttkjertelen, magesår, betennelse i spiserøret, blokkering av tarmene
- leversvikt, leverbetennelse, forstørret lever, gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- alvorlig og mulig livstruende flassing av huden (toksisk epidermal nekrolyse)
- betennelse i musklene, som fører til smerter eller stivhet i hofte eller skulder, smertefulle ledd
- betennelse i skjoldbruskkjertelen, nyrene, eller sentralnervesystemet
- multi-organ betennelse
- betennelse i skjelettmuskulatur
- muskelsvakhet
- svikt i nyrefunksjon, nyresykdom
- bortfall av menstruasjon
- svikt i flere organer, reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet
- hårfargeforandring

➔ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- betennelsesykdom i blodårene (mest vanlig i hodearteriene)
- betennelse i anus og rektalveggen (preget av blodig avføring og en hyppig avføringstrang)
- hudsykdom karakterisert av tørre røde flekker dekt av skjell (psoriasis)
- betennelse og rødhet i huden (erythema multiforme)
- en type alvorlig hudreaksjon karakterisert av utslett sammen med ett eller flere av følgende kjennetegn: feber, hovent ansikt eller hovne lymfeknuter, økning av eosinofiler (en type hvite blodceller), effekt på lever, nyrer eller lunger (en reaksjon kalt DRESS).

➔ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Svært sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer):

- Alvorlig, mulig livstruende, allergisk reaksjon

➔ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

I tillegg er følgende mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer) bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk andre doser enn 3 mg/kg med YERVOY i kliniske studier:

- tre symptomer sammen (meningisme): stiv nakke, lysømfintlighet, hodepine og influensalignende ubehag
- betennelse i hjertemuskelen, svekket hjertemuskel, væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i leveren eller bukspyttkjertelen, knuter med inflammatoriske celler i ulike organer i kroppen
- infeksjon i magen

- smertefulle hudskader på armer og ben og i ansikt (erythema nodosum)
- overaktiv hypofyse
- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen
- betennelse i øyet, betennelse i øyemuskulatur
- nedsatt hørsel
- dårlig blodsirkulasjon som gir numne eller bleke tær og fingre
- ødeleggelse av vevet i hender og føtter som fører til rødhet, hevelse og blemmer

➔ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Andre bivirkninger som har blitt rapportert (kan påvirke et ukjent antall personer) inkluderer:

- en type hudsykdom som gir blemmer (kalt pemfigoid)
- en tilstand hvor immunforsvaret lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hematofagisk histiocytose)

➔ **Informér legen umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.
Ikke prøv å behandle symptomene med andre medisiner.

Forandring i prøveresultater

YERVOY kan forårsake forandringer i resultatene av prøver som legen utfører. Disse inkluderer:

- en variasjon i antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- en unormal variasjon av hormoner og leverenzymnivåer i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- unormalt nivå av kalsium, natrium, fosfat eller kalium i blodet
- blod eller proteiner i urinen
- unormalt høy pH i blodet og andre kroppsvev
- nyrene er ikke i stand til å fjerne syrer fra blodet på normalt vis
- tilstedeværelse av antistoff mot noen av dine egne celler i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer YERVOY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke spar på rester av infusjonsløsningen til senere bruk. Ubrukt legemiddel samt avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av YERVOY

- Virkestoff er ipilimumab.

Hver ml konsentrat inneholder 5 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 50 mg ipilimumab.
Hvert hetteglass med 40 ml inneholder 200 mg ipilimumab.

- Andre innholdsstoffer er trishydroklorid, natriumklorid (se avsnitt 2 “YERVOY inneholder sodium”), mannitol (E421), DTPA (dietyltriaminpentaeddiksyre), polysorbat 80, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan YERVOY ser ut og innholdet i pakningen

YERVOY konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og kan inneholde ubetydelige (få) småpartikler.

Er tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass med 10 ml eller 1 hetteglass med 40 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385 1 2078 508

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning skal gjøres av kvalifisert personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen:

Den **forskrevne dose** for pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med YERVOY konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

- Hvert hetteglass med 10 ml YERVOY konsentrat gir 50 mg ipilimumab og hvert hetteglass med 40 ml YERVOY konsentrat gir 200 mg ipilimumab.
- Den **totale ipilimumabdosen** i mg = pasientens vekt i kg x forskrevet dose i mg/kg.
- **Volum av YERVOY konsentrat** som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen i mg, delt på 5 (styrken på YERVOY konsentrat er 5 mg/ml).

Tilberedning av infusjonsvæsken:

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

YERVOY kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortykning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte; eller
- **etter fortykning** til opptil 5 ganger det opprinnelige konsentratvolumet (opptil 4 deler med fortykningsmiddel til 1 del med konsentrat). Den endelige konsentrasjonen skal variere fra 1 til 4 mg/ml. For å fortynne YERVOY konsentrat, bruk enten:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- La det passende antall hetteglass med YERVOY stå i romtemperatur i omtrent 5 minutter.
- Inspiser YERVOY konsentrat for partikler og misfarging. YERVOY konsentrat er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde ubetydelige (få) småpartikler. Skal ikke brukes hvis det er unormalt mange partikler eller tegn på misfarging.
- Trekk opp det nødvendige volum av YERVOY konsentrat med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonspose (PVC eller ikke-PVC).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon.

Administrering:

YERVOY infusjonsvæsken skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon. Administrer YERVOY infusjonsvæske intravenøst **i løpet av en periode på 90 minutter**.

YERVOY infusjonsvæsken skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

YERVOY infusjonsvæsken er forlikelig med:

- PVC infusjonssett
- Polyetersulfon (0,2 mikrom til 1,2 mikrom) og nylon (0,2 mikrom) in-line filtere

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml glukose (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet infusjon.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

YERVOY skal **oppbevares i kjøleskap** (2°C til 8°C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. YERVOY skal ikke fryses.

Bruk ikke YERVOY etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

YERVOY infusjonsvæske

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet **infunderes eller fortynnes og infunderes umiddelbart** etter åpning. Kjemisk og fysikalsk stabilitet for ufortynnet eller fortynnet konsentrat (mellom 1 og 4 mg/ml) ved bruk er vist å være 24 timer ved romtemperatur (20°C til 25°C) eller i kjøleskap (2°C til 8°C). Hvis infusjonsvæsken, oppløsning (ufortynnet eller fortynnet) ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares inntil 24 timer enten i kjøleskap (2°C til 8°C) eller ved romtemperatur (20°C til 25°C). Andre oppbevaringstider og betingelser ved bruk er brukerens ansvar.

Avfall:

Ubrukt infusjonsvæske skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.