

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YERVOY 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 5 mg ipilimumab.

En 10 ml injektionsflaska innehåller 50 mg ipilimumab.

En 40 ml injektionsflaska innehåller 200 mg ipilimumab.

Ipilimumab är en helt human anti-CTLA-4 monoklonal antikropp (IgG1 κ) som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen:

En ml koncentrat innehåller 0,1 mmol natrium, vilket motsvarar 2,30 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla ljusa partiklar (fåtal). Vätskan har pH 7,0 och en osmolaritet på 260-300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

YERVOY är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade induktionsbehandlingen med YERVOY är 3 mg/kg administrerat intravenöst under 90 minuter var 3:e vecka i totalt 4 doseringsomgångar. Patienter ska ges hela induktionsbehandlingen (4 doser), om det tolereras, oavsett uppkomst av nya lesioner eller tillväxt av befintliga lesioner. Bedömning av tumörrespons bör endast ske efter avslutad induktionsbehandling.

Levervärden och tyreoidvärden bör utvärderas vid behandlingsstart och före varje dos av YERVOY. Dessutom bör alla tecken eller symtom på immunrelaterade biverkningar, inklusive diarré och kolit, bedömas under behandling med YERVOY (se tabell 1A och 1B samt avsnitt 4.4).

Permanent utsättande av behandling eller utelämnande av doser

Hantering av immunrelaterade biverkningar kan kräva utelämnande av dos eller permanent utsättande av YERVOY och insättande av systemisk högdosbehandling med kortikosteroider. I vissa fall kan tillägg av annan immunsuppressiv behandling vara nödvändig (se avsnitt 4.4).

Dosreduktion rekommenderas inte. Doser som utelämnas på grund av biverkning får inte ersättas.

Riktlinjer för permanent utsättande eller utelämnande av schemalagda doser beskrivs i tabell 1A och 1B. Detaljerade riktlinjer för hanteringen av immunrelaterade biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Tabell 1A När ska YERVOY sättas ut permanent?	
YERVOY ska sättas ut permanent hos patienter med följande biverkningar. Hantering av dessa biverkningar kan även kräva systemisk högdosbehandling med kortikosteroider om de visats eller misstänks vara immunrelaterade (se avsnitt 4.4 för detaljerade riktlinjer).	
<u>Svåra eller livshotande biverkningar</u>	Grad enligt NCI-CTCAE v3^a
Magtarmkanal: Svåra symtom (buksmärta, svår diarré eller märkbar förändring i antal tarmtömningar, blod i avföringen, gastrointestinal blödning, gastrointestinal perforation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 3 eller 4 diarré eller kolit
Lever: Kraftiga förhöjningar i aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller totalbilirubin eller symtom på levertoxicitet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ASAT eller ALAT > 8 × ULN eller ▪ Totalbilirubin > 5 × ULN
Hud: Livshotande hudutslag (inklusive Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys) eller svår utbredd klåda som påverkar vardagslivet eller som kräver medicinsk behandling	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 4 utslag, eller grad 3 klåda
Nervsystem: Nyttillkommen eller försämrad svår motorisk eller sensorisk neuropati	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 3 eller 4 motorisk eller sensorisk neuropati
Andra organsystem^b: (t.ex. nefrit, pneumonit, pankreatit, icke-infektiös myokardit)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunrelaterade händelser^c ≥ grad 3 ▪ Immunrelaterade ögonsjukdomar ≥ grad 2 som inte svarar på topikal immunsuppressiv behandling

^a Toxicitetsgrad är i enlighet med “National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)”.

^b Andra biverkningar som visats eller misstänks vara immunrelaterade ska graderas enligt CTCAE. Beslut om utsättande av YERVOY bör baseras på allvarlighetsgrad.

^c Patienter med svår (grad 3 eller 4) endokrinopati, under pågående hormonbehandling, kan stå kvar på behandling. ULN = övre normala gränsvärdet (Upper Limit of Normal)

Tabell 1B När ska en schemalagd dos av YERVOY utelämnas?	
Utelämna en YERVOY-dos^a hos patienter med följande immunrelaterade biverkningar. Se avsnitt 4.4 för detaljerade riktlinjer.	
<u>Lätta till måttliga biverkningar</u>	Åtgärd
Magtarmkanal: Måttlig diarré eller kolit, som antingen inte kontrolleras med medicinsk behandling eller som är ihållande (5-7 dagar) eller som är återkommande	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utelämna dos tills biverkningen återgår till grad 1 eller grad 0 (eller återgår till ursprungsnivå). 2. Om återhämtning inträffar innan nästa schemalagda dos, fortsätt behandling enligt behandlingsschema. 3. Om återhämtning inte har inträffat vid nästa schemalagda dos, fortsätt att utelämna doser tills återhämtning inträffar och fortsätt sedan enligt behandlingsschema. 4. Avbryt behandlingen med YERVOY om återhämtning till grad 1 eller grad 0 eller till ursprungsnivån inte inträffar.
Lever: Måttliga förhöjningar av transaminaser (ASAT eller ALAT > 5 till ≤ 8 × ULN) eller totalbilirubin (> 3 till ≤ 5 × ULN)	
Hud: Måttliga till svåra (grad 3) ^b hudutslag eller utbredd/intensiv klåda oavsett etiologi	
Endokrina system: Svåra biverkningar i endokrina körtlar, såsom hypofysit och tyreoidit som inte kontrolleras tillräckligt med hormonbehandling eller immunsuppressiv högdosbehandling	
Nervsystem: Måttlig (grad 2) ^b oförklarad motorisk neuropati, muskelsvaghet eller sensorisk neuropati (som varar mer än 4 dagar)	
Andra måttliga biverkningar^c	

^a Dosreduktion av YERVOY rekommenderas inte. Doser som utelämnas på grund av biverkning får inte ersättas.

^b Toxicitetsgrad är i enlighet med "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)".

^c Biverkningar från andra organsystem som anses vara immunrelaterade ska graderas enligt CTCAE. Beslut om utelämnande av schemalagd dos bör baseras på allvarlighetsgrad.

ULN = övre normala gränsvärdet (Upper Limit of Normal)

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för YERVOY för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. YERVOY ska inte användas till barn under 18 år.

Särskilda populationer

Äldre

Inga generella skillnader i säkerhet och effekt rapporterades mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter (< 65 år). Ingen dosjustering behövs för denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt av YERVOY har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska resultat är dosjustering inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av YERVOY har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. YERVOY måste administreras med försiktighet till patienter med transaminasnivåer ≥ 5 × ULN eller bilirubinnivåer > 3 × ULN vid behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Den rekommenderade infusionstiden är 90 minuter.

YERVOY kan användas för intravenös administrering utan spädning eller kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska till koncentrationer på mellan 1 och 4 mg/ml.

YERVOY får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

YERVOY är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar), med ett troligt samband med läkemedlets verkningsmekanism. Immunrelaterade biverkningar, vilka kan vara svåra eller livshotande, kan involvera mag-tarmkanalen, lever, hud, nervsystemet och endokrina systemet, eller andra organsystem. De flesta immunrelaterade biverkningarna uppkom under induktionsperioden, men även fall som uppkommit månader efter den sista dosen YERVOY har rapporterats. Såvida en alternativ etiologi inte har fastställts måste diarré, ett ökat antal tarmtömningar, blod i avföringen, förhöjda levervärden, utslag och endokrinopati betraktas som inflammatoriska och YERVOY-relaterade. Tidig diagnos och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, med eller utan ytterligare immunsuppressiv behandling, kan behövas vid behandling av svåra immunrelaterade biverkningar. YERVOY-specifika riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar beskrivs nedan.

Immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga immunrelaterade gastrointestinala biverkningar. Dödsfall på grund av gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i en fas III-studie på avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom (MDX010-20, se avsnitt 5.1) var mediantiden till uppkomsten av svåra eller fatala (grad 3-5) immunrelaterade gastrointestinala biverkningar 8 veckor (intervall 5-13 veckor) från behandlingsstart. Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning (definierat som förbättring till mild (grad 1) eller mindre, eller återgång till ursprungsnivån) i de flesta fall (90 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 4 veckor (intervall 0,6-22 veckor). Patienter ska monitoreras för gastrointestinala tecken och symtom som kan indikera immunrelaterad kolit eller gastrointestinal perforation. Kliniska tecken kan inkludera diarré, mer frekventa tarmrörelser, buksmärta, eller hematochezi med eller utan feber. Diarré eller kolit som uppkommer efter initiering av YERVOY ska genast bedömas för att utesluta infektion eller andra alternativa etiologier. I kliniska prövningar associerades immunrelaterad kolit med tecken på slemhinneinflammation, med eller utan ulcerationer, och lymfocytär och neutrofil infiltration.

Behandlingsrekommendationer vid diarré eller kolit baseras på symtomens allvarlighetsgrad (NCI-CTCAE v3 klassificering). Patienter med lätt till måttlig (grad 1 eller 2) diarré (en ökning på upp till 6 tarmtömningar per dag) eller misstänkt lätt till måttlig kolit (t.ex. buksmärta eller blod i avföringen) kan stå kvar på YERVOY-behandling. Symtomatisk behandling (t.ex. loperamid, vätskeersättning) och noggrann övervakning rekommenderas. Om lätta till måttliga symtom återkommer eller består i 5-7 dagar, ska den schemalagda dosen av YERVOY utelämnas och behandling med kortikosteroider påbörjas (t.ex. prednison 1 mg/kg oralt en gång dagligen, eller

motsvarande). Om återhämtning till grad 0-1 eller återgång till ursprungsnivån inträffar, kan YERVOY-behandlingen återupptas vid nästa schemalagda dos. Doser som utelämnas på grund av biverkning ska inte ersättas (se avsnitt 4.2).

YERVOY måste sättas ut permanent hos patienter med svår (grad 3 eller 4) diarré eller kolit (se avsnitt 4.2) och högdosbehandling med intravenösa kortikosteroider ska omedelbart påbörjas (i kliniska prövningar har metylprednisolon 2 mg/kg/dag använts). När diarré och andra symtom är under kontroll ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas utifrån klinisk bedömning. I kliniska prövningar resulterade snabb nedtrappning (tidsperiod < 1 månad) i återkomst av diarré eller kolit hos vissa patienter. Patienter måste bedömas för tecken på gastrointestinal perforation eller peritonit. Erfarenheten från kliniska prövningar angående behandling av diarré eller kolit, som inte svarar på kortikosteroidbehandling, är begränsad. Tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandling kan dock övervägas. I kliniska prövningar lades en singeldos infliximab 5 mg/kg till, såvida detta inte var kontraindicerat. Infliximab får inte användas vid misstanke om gastrointestinal perforation eller sepsis (se infliximabs produktresumé).

Immunrelaterad levertoxicitet

YERVOY är associerat med allvarlig immunrelaterad levertoxicitet. Fatal leversvikt har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien, var tiden till uppkomst av måttlig till svår eller fatal (grad 2-5) immunrelaterad levertoxicitet 3-9 veckor från behandlingsstart. Med protokollspecifika åtgärdsriktlinjer var återhämtningstiden 0,7-2 veckor.

Levertransaminaser och bilirubin ska utvärderas före varje dos av YERVOY eftersom tidiga förändringar i laboratorievärden kan indikera en kommande immunrelaterad hepatit (se avsnitt 4.2). Förhöjda levervärden kan förekomma utan kliniska symtom. Förhöjt ASAT och ALAT eller totalbilirubin ska utvärderas för att utesluta andra orsaker till leverskada, inklusive infektioner, sjukdomsprogression eller läkemedel, och övervakas tills återhämtning inträffar. Leverbiopsier från patienter med immunrelaterad levertoxicitet visade tecken på akut inflammation (neutrofiler, lymfocyter och makrofager).

Hos patienter med förhöjt ASAT eller ALAT i intervallet > 5 till $\leq 8 \times \text{ULN}$ eller totalbilirubin i intervallet > 3 till $\leq 5 \times \text{ULN}$, som misstänks vara associerat med YERVOY, ska den schemalagda YERVOY-dosen utelämnas och levervärden måste övervakas tills återhämtning inträffar. När levervärdena förbättras (ASAT och ALAT $\leq 5 \times \text{ULN}$ och totalbilirubin $\leq 3 \times \text{ULN}$) kan YERVOY-behandlingen fortsätta vid nästa schemalagda dos. Doser som utelämnas på grund av biverkning får inte ersättas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med förhöjt ASAT eller ALAT $> 8 \times \text{ULN}$ som misstänks vara associerat med YERVOY, måste behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2) och systemisk intravenös högdosbehandling med kortikosteroider omedelbart påbörjas (t.ex. metylprednisolon 2 mg/kg/dag eller motsvarande). Hos dessa patienter måste levervärden övervakas tills dessa normaliserats. När symtomen har återgått och levervärdena normaliserats ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas utifrån klinisk bedömning. Nedtrappning ska ske under minst 1 månad. Förhöjda levervärden under nedtrappningen kan hanteras med en ökad dos kortikosteroider och en långsammare nedtrappning.

Hos patienter med markant förhöjda levervärden och som inte svarar på kortikosteroidbehandling kan tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandling övervägas. I kliniska prövningar användes mykofenolatmofetil till patienter som inte svarat på kortikosteroidbehandling eller som hade förhöjda levervärden under nedtrappningen av kortikosteroider, och som inte svarade på en ökad dos kortikosteroider (se mykofenolatmofetils produktresumé).

Immunrelaterade hudbiverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga hudbiverkningar som kan vara immunrelaterade. Fatal toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

YERVOY-inducerat utslag och klåda var huvudsakligen lätt eller måttlig (grad 1 eller 2) och svarade på symtomatisk behandling. Hos patienter som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien, var mediantiden till uppkomst av måttliga till svåra eller fatala (grad 2-5) hudbiverkningar 3 veckor (intervall 0,9-16 veckor) från behandlingsstart. Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning i de flesta fall (87 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 5 veckor (intervall 0,6-29 veckor).

YERVOY-inducerat utslag och klåda ska hanteras utifrån allvarlighetsgrad. Patienter med en lätt till måttlig (grad 1 eller 2) hudbiverkning kan fortsätta behandlingen med YERVOY med tillägg av symtomatisk behandling (t.ex. antihistaminer). För lätt till måttligt utslag och klåda, som kvarstår i 1-2 veckor och som inte förbättras med topikala kortikosteroider, ska oral kortikosteroidbehandling påbörjas (t.ex. prednison 1 mg/kg en gång dagligen eller motsvarande).

Hos patienter med en svår (grad 3) hudbiverkning ska den schemalagda YERVOY-dosen utelämnas. Om initiala symtom förbättras till lätt (grad 1) eller återgår, kan YERVOY-behandlingen fortsätta vid nästa schemalagda dos. Doser som utelämnas på grund av biverkning får inte ersättas (se avsnitt 4.2)

YERVOY måste sättas ut permanent hos patienter med mycket svåra (grad 4) utslag eller svår (grad 3) klåda (se avsnitt 4.2) och systemisk intravenös högdosbehandling med kortikosteroider (t.ex. metylprednisolon 2 mg/kg/dag) ska omedelbart påbörjas. När utslag och klåda är under kontroll ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas utifrån klinisk bedömning. Nedtrappning ska ske under minst 1 månad.

Immunrelaterade neurologiska biverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga immunrelaterade neurologiska biverkningar. Fatalt Guillain-Barrés syndrom har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Myastenia gravis-liknande symtom har också rapporterats. Patienter kan uppvisa muskelsvaghet. Även sensorisk neuropati kan förekomma.

Oförklarad motorisk neuropati, muskelsvaghet eller sensorisk neuropati som pågår > 4 dagar måste utvärderas och icke-inflammatoriska orsaker såsom sjukdomsprogression, infektioner, metabola syndrom och läkemedel ska uteslutas. Hos patienter med måttlig (grad 2) neuropati (motorisk, med eller utan känselbortfall) som troligen är associerad med YERVOY, ska den schemalagda dosen utelämnas. Om neurologiska symtom återgår till ursprungsnivån kan patienten fortsätta med YERVOY-behandlingen vid nästa schemalagda dos. Doser som utelämnas på grund av biverkning får inte ersättas (se avsnitt 4.2).

YERVOY måste sättas ut permanent hos patienter med svår (grad 3 eller 4) sensorisk neuropati som misstänks vara associerad med YERVOY (se avsnitt 4.2). Patienter måste behandlas enligt sjukhusets riktlinjer för hantering av sensorisk neuropati och intravenös kortikosteroidbehandling (t.ex. metylprednisolon 2 mg/kg/dag) ska omedelbart påbörjas.

Progressiva tecken på motorisk neuropati måste betraktas som immunrelaterade och behandlas därefter. YERVOY ska sättas ut permanent hos patienter med svår (grad 3 eller 4) motorisk neuropati oavsett kausalitet (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad endokrinopati

YERVOY kan ge upphov till inflammation i organ i det endokrina systemet, specifikt inflammation i hypofysen, hypopituitarism, binjureinsufficiens och hypotyreoos. Patienter kan uppvisa ospecifika symtom som kan likna andra orsaker, såsom hjärnmetastas eller underliggande sjukdom. De vanligaste kliniska tecknen inkluderar huvudvärk och trötthet. Symtom kan också inkludera synfältsdefekter,

beteendeförändringar, elektrolytrubbningar och hypotension. Binjurekris måste uteslutas som orsak till patientens symtom. Klinisk erfarenhet av YERVOY-associerad endokrinopati är begränsad.

Hos patienter som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien var tiden till uppkomsten av måttlig till mycket svår (grad 2-4) immunrelaterad endokrinopati mellan 7 och nästan 20 veckor från behandlingsstart. Immunrelaterad endokrinopati som observerades i kliniska prövningar kontrollerades generellt med immunsuppressiv behandling och hormonbehandling.

Om det förekommer tecken på binjurekris såsom svår dehydrering, hypotension eller chock, rekommenderas omedelbar intravenös administrering av kortikosteroider med mineralokortikoid effekt. Patienten måste även utvärderas för förekomst av sepsis eller infektioner. Om det finns tecken på binjureinsufficiens, utan att patienten har binjurekris, ska ytterligare utredning övervägas, inklusive bedömning av laboratorievärden och skintigrafibilder. Utvärdering av laboratorieresultat för att bedöma endokrin funktion kan utföras innan kortikosteroidbehandling påbörjas. Om hypofysskintigrafi eller laboratorietester på endokrin funktion är onormala, rekommenderas en korttids högdosbehandling med kortikosteroider (t.ex. 4 mg dexametason var 6:e timme, eller motsvarande) för att behandla inflammationen i de drabbade körtlarna. Den schemalagda YERVOY-dosen ska då utelämnas (se avsnitt 4.2). Det är i nuläget inte känt om kortikosteroidbehandling upphäver körteldysfunktionen. Lämplig hormonbehandling ska också initieras. Hormonbehandling under lång tid kan vara nödvändigt.

När symtom eller laboratoriefynd är under kontroll och patienten överlag har återhämtat sig, kan behandling med YERVOY fortsätta och nedtrappning av kortikosteroider kan påbörjas utifrån klinisk bedömning. Nedtrappning ska ske under minst 1 månad.

Andra immunrelaterade biverkningar

Följande ytterligare biverkningar som misstänks vara immunrelaterade har rapporterats hos patienter som behandlades med YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien: uveit, eosinofili, förhöjt lipas och glomerulonefrit. Även irit, hemolytisk anemi, förhöjt amylas, multiorgansvikt och pneumonit har rapporterats hos patienter behandlade med YERVOY 3 mg/kg + peptidvaccinet gp100 i MDX010-20-studien (se avsnitt 4.8).

Om biverkningarna är svåra (grad 3 eller 4) kan det behövas omedelbar högdosbehandling med kortikosteroider och utsättning av YERVOY (se avsnitt 4.2). För YERVOY-relaterad uveit, irit eller episklerit ska topikala kortikosteroid-ögondroppar övervägas om indicerat.

Särskilda populationer

Patienter med okulärt melanom, primärt CNS-melanom och aktiva hjärnmetastaser var inte inkluderade i registreringsstudien (se avsnitt 5.1).

Infusionsreaktion

Det förekom enstaka rapporter om svåra infusionsreaktioner i kliniska prövningar. Om en svår infusionsreaktion inträffar måste YERVOY-infusionen avbrytas och lämplig läkemedelsbehandling administreras. Patienter med lätt till måttlig infusionsreaktion kan få YERVOY under noggrann övervakning. Premedicinering med antipyretika och antihistaminer kan övervägas.

Patienter med autoimmun sjukdom

Patienter med anamnes på autoimmun sjukdom (andra än vitiligo och adekvat kontrollerade endokrina defekter som hypotyreos) inklusive patienter som behöver systemisk immunsuppressiv behandling för befintlig aktiv autoimmun sjukdom eller för transplantatöverlevnad vid organtransplantation, utvärderades inte i kliniska prövningar. Ipilimumab är en T-cells-förstärkare som aktiverar immunsvaret (se avsnitt 5.1) och kan därmed störa immunsuppressiv behandling, vilket leder till en försämring av den underliggande sjukdomen eller till en ökad risk för transplantatavstötning. YERVOY ska undvikas hos patienter med allvarlig aktiv autoimmun sjukdom där ytterligare

immunaktivering är potentiellt livshotande. YERVOY ska användas med försiktighet hos övriga patienter med anamnes på autoimmun sjukdom först efter noga övervägande av den potentiella risken/nyttan för patienten.

Patienter på kontrollerad salt diet

Varje ml av läkemedlet innehåller 0,1 mmol (2,30 mg) natrium. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ipilimumab är en human monoklonal antikropp som inte metaboliseras av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer, och förväntas inte hämma eller inducera CYP-enzym eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer. Ipilimumab förväntas därför inte ha några farmakokinetik-relaterade interaktioner.

Andra typer av interaktioner

Kortikosteroider

Användning av systemiska kortikosteroider vid behandlingsstart, innan initering av YERVOY, bör undvikas då dessa kan störa den farmakodynamiska aktiviteten och effekten av YERVOY. Däremot kan systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva medel användas efter påbörjad behandling med YERVOY för att behandla immunrelaterade biverkningar. Användning av systemiska kortikosteroider efter påbörjad behandling verkar inte försämra effekten av YERVOY.

Antikoagulantia

Det är känt att användande av antikoagulantia ökar risken för gastrointestinal blödning. Eftersom gastrointestinal blödning är en biverkning med YERVOY (se avsnitt 4.8) bör patienter som behöver samtidig behandling med antikoagulantia övervakas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ipilimumab hos gravida kvinnor. Resultat från reproduktionsstudier i djur har ännu inte rapporterats. Humant IgG1 passerar över placentabarriären. Den potentiella risken med behandlingen för växande foster är okänd. YERVOY rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod, såvida inte den kliniska nyttan överväger de potentiella riskerna.

Amning

Det är okänt om ipilimumab utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av IgG i bröstmjolk är generellt begränsad och IgG har låg oral biotillgänglighet. Betydande systemisk exponering hos spädbarn förväntas inte och inga effekter förväntas på nyfödda barn/spädbarn som ammas, men på grund av risken för biverkningar måste beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med YERVOY efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Studier för att utvärdera om ipilimumabs effekt på fertilitet har inte utförts. Effekten av YERVOY på manlig och kvinnlig fertilitet är därför okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

YERVOY har mindre betydande effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av potentiella biverkningar som trötthet (se avsnitt 4.8) bör patienter informeras om att vara försiktiga vid framförandet av fordon och användning av maskiner tills de säkert vet att YERVOY inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

YERVOY har administrerats till > 3 000 patienter i ett kliniskt prövningsprogram som utvärderat användningen i olika doser och mot olika sorters tumörer. Om inte annat anges, visar nedanstående data exponering av YERVOY vid 3 mg/kg i kliniska prövningar på melanom. I fas III-studien MDX010-20 (se avsnitt 5.1) fick patienter i median 4 doser (intervall 1-4 doser).

YERVOY associeras främst med biverkningar som uppkommer genom förhöjd eller alltför hög immunaktivitet. De flesta av dessa, inklusive svåra biverkningar, återgick efter initiering av lämplig läkemedelsbehandling eller efter att behandlingen med YERVOY avbrutits (se avsnitt 4.4 för behandling av immunrelaterade biverkningar).

Hos patienter som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien var de mest frekvent rapporterade biverkningarna ($\geq 10\%$ av patienterna) diarré, utslag, klåda, trötthet, illamående, kräkningar, minskad aptit och buksmärter. Merparten var lätta till måttliga (grad 1 eller 2). Behandlingen med YERVOY avbröts hos 10 % av patienterna på grund av biverkningar.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterades hos patienter med avancerat melanom behandlade med YERVOY 3 mg/kg i kliniska prövningar (n= 767) redovisas i tabell 2.

Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen av immunrelaterade biverkningar i HLA-A2*0201-positiva patienter som fick YERVOY i MDX010-20-studien var likartad med den som observerades totalt sett i hela det kliniska programmet.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter med avancerat melanom behandlade med YERVOY 3 mg/kg (n= 767)^a	
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	sepsis ^b , septisk chock ^b , meningit, gastroenterit, divertikulit, urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga	tumörsmärta
Mindre vanliga	paraneoplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi, lymfopeni
Mindre vanliga	hemolytisk anemi ^b , trombocytopeni, eosinofili, neutropeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga	överkänslighet
Endokrina systemet	
Vanliga	hypopituitarism (inklusive hypofysit) ^c , hypotyreos ^c
Mindre vanliga	binjureinsufficiens ^c , hypertyreos ^c , hypogonadism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit
Vanliga	dehydrering, hypokalemi
Mindre vanliga	hyponatremi, alkalos, hypofosfatemi, tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	
Vanliga	Förvirringstillstånd
Mindre vanliga	förändrat sinnestillstånd, depression, minskat libido
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	perifer sensorisk neuropati, yrsel, huvudvärk, letargi
Mindre vanliga	Guillain-Barrés syndrom ^{b,c} , synkope, kranial neuropati, hjärnödem, perifer neuropati, ataxi, tremor, myoklonus, dysartri
Ögon	
Vanliga	dimsyn, ögonsmärta
Mindre vanliga	uveit ^c , blödning i glaskroppen, irit ^c , minskad synskärpa, känsla av främmande kropp i ögat, konjunktivit
Hjärtat	
Mindre vanliga	arytmi, förmaksflimmer
Blodkärl	
Vanliga	hypotension, rodnande, värmevallningar
Mindre vanliga	vaskulit, angiopati ^b , perifer ischemi, ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	dyspné, hosta
Mindre vanliga	andningssvikt, akut andnödssyndrom (ARDS) ^b , lunginfiltration, lungödem, pneumonit, allergisk rinit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré ^c , kräkningar, illamående
Vanliga	gastrointestinal blödning, kolit ^{b,c} , förstoppning, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta
Mindre vanliga	gastrointestinal perforation ^{b,c} , perforation av tjocktarmen ^{b,c} , tarmperforation ^{b,c} , peritonit ^b , pankreatit, enterokolit, magsår, sår i tjocktarmen, esofagit, ileus ^d
Lever och gallvägar	
Vanliga	onormal leverfunktion
Mindre vanliga	leversvikt ^{b,c} , hepatit, hepatomegali, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	utslag ^c , klåda ^c
Vanliga	dermatit, erytem, vitiligo, nässelutslag, alopeci, nattliga svettningar, torr hud

Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys ^{b,c} , leukocytoklastisk vaskulit, hudexfoliering
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelspasmer
Mindre vanliga	reumatisk polymyalgi, artrit
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	njursvikt ^b , glomerulonefrit ^c , renal tubulär acidosis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, reaktion vid injektionsstället, pyrexia
Vanliga	frossa, asteni, ödem, smärta
Mindre vanliga	multiorgansvikt ^{b,c} , infusionsrelaterad reaktion
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt ASAT ^c , förhöjt ALAT ^c , förhöjt bilirubin i blodet, viktnedgång
Mindre vanliga	onormala levervärden, förhöjt blodkreatinin, förhöjt tyreoidestimulerande hormon (TSH) i blodet, minskat kortisol i blodet, minskat kortikotropin (ACTH) i blodet, förhöjt lipas ^c , förhöjt amylas i blodet ^c , minskat testosteron i blodet

- a Frekvenserna baseras på poolade data från 9 kliniska prövningar där dosen 3 mg/kg YERVOY undersöktes för melanom.
- b Inklusive fall med dödlig utgång
- c Ytterligare information om dessa potentiellt inflammatoriska biverkningar finns i "Beskrivning av utvalda biverkningar" och i avsnitt 4.4. Data som presenteras i dessa avsnitt kommer framför allt från en fas III-studie, MDX010-20.
- d Fall rapporterade från nyligen utförda studier utanför de kliniska prövningarna på melanom.

Ytterligare biverkningar som inte nämns i tabell 2 har rapporterats hos patienter som fått andra doser (antingen mer eller mindre än 3 mg/kg) av YERVOY i kliniska prövningar på melanom. Samtliga av följande biverkningar rapporterades med en frekvens på < 1 %: meningism, myokardit, kardiomyopati, autoimmun hepatit, erythema multiforme, autoimmun nefrit, myastenia gravis-liknande symtom, autoimmun tyreoidit, hyperpituitarism, sekundär binjureinsufficiens, hypoparatyreos, tyreoidit, episklerit, blefarit, ögonödem, sklerit, temporal arterit, Raynauds fenomen, proktit, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, psoriasis, hematuri, proteinuri, minskat tyreoidestimulerande hormon (TSH) i blodet, minskat gonadotropin i blodet, minskat tyroxin, leukopeni och polycytemi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Om inte annat anges, baseras data för nedanstående utvalda biverkningar på patienter som antingen fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi (n= 131) eller YERVOY 3 mg/kg i kombination med gp100 (n= 380) i en fas III-studie på avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom (MDX010-20, se avsnitt 5.1). Riktlinjer för åtgärder vid dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga immunrelaterade gastrointestinala biverkningar. Dödsfall på grund av gastrointestinal perforation rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick YERVOY 3 mg/kg i kombination med gp100.

I gruppen som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi var frekvensen av diarré och kolit (samtliga allvarlighetsgrader) 27 % respektive 8 %. Frekvensen av svår diarré (grad 3 eller 4) och svår kolit (grad 3 eller 4) var 5 % för vardera. Mediantiden till uppkomsten av svåra eller fatala (grad 3-5) immunrelaterade gastrointestinala biverkningar var 8 veckor (intervall 5-13 veckor) från behandlingsstart. Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning (definierat som förbättring till mild (grad 1) eller mindre, eller återgång till ursprungs-nivån) i de flesta fall (90 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 4 veckor (intervall 0,6-22 veckor). I kliniska prövningar associerades immunrelaterad kolit med tecken på slemhinneinflammation, med eller utan ulcerationer, och lymfocytär och neutrofil infiltration.

Immunrelaterad levertoxicitet

YERVOY är associerat med allvarlig immunrelaterad levertoxicitet. Fatal leversvikt rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi.

Förhöjningar av ASAT och ALAT, oavsett allvarlighetsgrad, rapporterades hos 1 % respektive 2 % av patienterna. Inga fall av svår (grad 3 eller 4) förhöjning av ASAT eller ALAT har rapporterats. Tiden till uppkomst av måttlig till svår eller fatal (grad 2-5) immunrelaterad levertoxicitet var 3-9 veckor från behandlingsstart. Med protokollspecifika riktlinjer var återhämtningstiden 0,7-2 veckor. I kliniska prövningar togs leverbiopsier från patienter som hade immunrelaterad levertoxicitet. Dessa prover visade tecken på akut inflammation (neutrofiler, lymfocyter och makrofager).

Immunrelaterade hudbiverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga hudbiverkningar som kan vara immunrelaterade. Fatal toxisk epidermal nekrolys rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick YERVOY i kombination med gp100 (se avsnitt 5.1).

I gruppen som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi rapporterades utslag respektive klåda, oavsett allvarlighetsgrad, hos 27 % av patienterna. YERVOY-inducerat utslag eller klåda var huvudsakligen lätt (grad 1) eller måttlig (grad 2) och svarade på symtomatisk behandling. Mediantiden till uppkomst av måttlig till svår eller fatal (grad 2-5) hudbiverkning var 3 veckor från behandlingsstart (intervall 0,9-16 veckor). Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning i de flesta fall (87 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 5 veckor (intervall 0,6-29 veckor).

Immunrelaterade neurologiska biverkningar

YERVOY är associerat med allvarliga immunrelaterade neurologiska biverkningar. Fatalt Guillain-Barrés syndrom rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick YERVOY 3 mg/kg i kombination med gp100. Myastenia gravis-liknande symtom rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick högre doser av YERVOY i kliniska prövningar.

Immunrelaterad endokrinopati

I gruppen som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi rapporterades hypopituitarism, oavsett allvarlighetsgrad, hos 4 % av patienterna. Binjureinsufficiens, hypertyreos och hypotyreos, oavsett allvarlighetsgrad, rapporterades hos 2 % av patienterna. Svår (grad 3 eller 4) hypopituitarism rapporterades hos 3 % av patienterna. Det rapporterades inga fall av svår eller mycket svår (grad 3 eller 4) binjureinsufficiens, hypertyreos eller hypotyreos. Tiden till uppkomst av måttlig till mycket svår (grad 2 till 4) immunrelaterad endokrinopati var mellan 7 och nästan 20 veckor från behandlingsstart. Immunrelaterad endokrinopati som observerades i kliniska prövningar kontrollerades generellt med hormonbehandling.

Andra immunrelaterade biverkningar

Följande ytterligare biverkningar som misstänks vara immunrelaterade rapporterades hos < 2 % av patienterna som behandlades med YERVOY 3 mg/kg som monoterapi: uveit, eosinofili, förhöjt lipas och glomerulonefrit. Dessutom har irit, hemolytisk anemi, förhöjt amylas, multiorgansvikt och pneumonit rapporterats hos patienter som behandlades med YERVOY 3 mg/kg i kombination med peptidvaccinet gp100.

4.9 Överdoser

Den högsta tolererbara dosen av YERVOY har inte fastställts. I kliniska prövningar har doser på upp till 20 mg/kg administrerats utan synbart toxiska effekter.

Vid eventuell överdosering ska patienten noggrant övervakas för tecken och symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11.

Verkningsmekanism

Cytotoxiskt T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4) är en negativ regulator av T-cellsaktivering. Ipilimumab förstärker T-cellsaktiviteten genom att specifikt blockera den hämmande signalen från CTLA-4. Detta resulterar i T-cellsaktivering, proliferation och lymfocytisk infiltration av tumörer och leder därigenom till tumörcellsdöd. Verkningsmekanismen för ipilimumab är indirekt och sker genom att förstärka T-cellsmedierad immunrespons.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med melanom som fick YERVOY ökade medelvärdet av absoluta antalet lymfocyter (Absolute Lymphocyte Count, ALC) i perifert blod under hela induktionsperioden. I fas II-studier var ökningen dosberoende. I MDX010-20-studien (se avsnitt 5.1) med YERVOY 3 mg/kg, med eller utan gp100, ökade ALC under hela induktionsperioden, men ingen betydelsefull förändring i ALC kunde ses i kontrollgruppen med patienter som enbart fick studiepeptidvaccinet gp100. Hos patienter med melanom observerades en genomsnittlig procentuell ökning av aktiverade HLA-DR+ CD4+ och CD8+ T-celler i perifert blod efter behandling med YERVOY, vilket stämmer överens med verkningsmekanismen. En genomsnittlig procentuell ökning av centrala minnes-T-celler (CCR7+ CD45RA-) CD4+ och CD8+ samt en mindre, men signifikant, genomsnittlig procentuell ökning av effektor-minnes-T-celler (CCR7- CD45RA-) CD8+ observerades också efter behandling med YERVOY.

Immunogenicitet

Mindre än 2 % av patienterna med avancerat melanom som fick YERVOY i kliniska prövningar i fas II och fas III utvecklade antikroppar mot ipilimumab. Ingen patient fick någon infusionsrelaterad eller peri-infusionsrelaterad överkänslighets- eller anafylaktisk reaktion. Inga neutraliserande antikroppar mot ipilimumab upptäcktes. Sammantaget observerades inget uppenbart samband mellan utveckling av antikroppar och biverkningar.

Kliniska prövningar

Effekten av YERVOY vid den rekommenderade dosen 3 mg/kg hos patienter med tidigare behandlat avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom, studerades i en fas III-studie (MDX010-20). Patienter med okulärt melanom, primärt CNS melanom, aktiva hjärnmetastaser, humant immunbristvirus (hiv), hepatit B eller hepatit C var inte inkluderade i registreringsstudien. I kliniska prövningar uteslöts patienter med ECOG performance status > 1 och slemhinne melanom. Även patienter utan levermetastaser med ASAT > 2,5 × ULN vid behandlingsstart, patienter med levermetastaser med ASAT > 5 × ULN vid behandlingsstart och patienter med totalbilirubin ≥ 3 × ULN vid behandlingsstart var uteslutna.

För patienter med anamnes på autoimmun sjukdom, se även avsnitt 4.4.

MDX010-20

En dubbelblindad fas III-studie rekryterade patienter med avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom som tidigare hade blivit behandlade med regimer innehållande en eller flera av följande läkemedel: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin eller karboplatin. Patienter randomiserades i ett 3:1:1 förhållande att få YERVOY 3 mg/kg + studiepeptidvaccinet gp100 (gp100), YERVOY 3 mg/kg som monoterapi eller enbart gp100. Samtliga patienter var av HLA-typ HLA-A2*0201. Denna HLA-typ stödjer immunpresentationen av gp100. Patienterna fick YERVOY var 3:e vecka i totalt 4 doseringsomgångar, om det tolererades (induktionsbehandling). Patienter med påtaglig ökning av tumörbörda innan avslutad induktionsperiod fick fortsätta med induktionsbehandling, om tolererat och

lämpligt allmäntillstånd. Bedömning av tumörrespons med YERVOY utfördes efter avslutad induktionsbehandling.

Ytterligare behandling med YERVOY (re-induktionsbehandling) erbjöds till dem som utvecklat PD efter initial klinisk respons (PR eller CR) eller efter SD (enligt modifierade WHO-kriterier) > 3 månader efter den första tumörbedömningen. Primärt effektmått var total överlevnad (Overall Survival, OS) i YERVOY + gp100-gruppen vs. gp100-gruppen. De viktigaste sekundära effektmåtten var OS i YERVOY + gp100-gruppen vs. YERVOY monoterapi-gruppen och i YERVOY monoterapi-gruppen vs. gp100-gruppen. Andra sekundära effektmått inkluderade sammantaget bästa svarsfrekvens, (Best Overall Response Rate, BORR) upp till vecka 24 och varaktighet av behandlingsvar.

Totalt randomiserades 676 patienter: 137 till YERVOY monoterapi-gruppen, 403 till YERVOY + gp100-gruppen och 136 till gp100-gruppen. Merparten fick samtliga 4 doser under induktionsbehandlingen. 32 patienter fick re-induktionsbehandling: 8 i YERVOY monoterapi-gruppen, 23 i YERVOY + gp100-gruppen och 1 i gp100-gruppen. Uppföljningsperioden var upp till 55 månader. Karaktäristika vid studiestart var välbalanserade mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern var 57 år. Merparten (71-73 %) av patienterna var i stadium M1c och 37-40 % av patienterna hade förhöjt laktatdehydrogenas (LDH) vid behandlingsstart. Totalt 77 patienter hade en sjukdomshistoria med tidigare behandlade hjärnmetastaser.

Behandlingsregimer innehållande YERVOY visade en statistiskt signifikant fördel jämfört med gp100-kontrollgruppen med avseende på OS. Hazard Ratio (HR) vid jämförelse av OS mellan YERVOY som monoterapi och gp100 var 0,66 (95% konfidensintervall, KI: 0,51-0,87) p= 0,0026.

Subgruppsanalys har visat att den observerade nyttan med behandlingen, mätt som OS, var konsekvent inom de flesta patientsubgrupperna (M-stadium, tidigare interleukin-2, LDH vid behandlingsstart, ålder och kön). För kvinnor över 50 år är dock data som stöder nyttan med behandlingen, mätt som OS, med YERVOY begränsad. Effekten av YERVOY hos kvinnor över 50 år är därför osäker. Inga slutsatser kan dras från dessa data då subgruppsanalysen är baserad på ett litet antal patienter.

Median och beräknad total överlevnad (OS) vid år 1 och år 2 visas i tabell 3.

Tabell 3: Total överlevnad (OS) i MDX010-20		
	YERVOY n= 137	gp100^a n= 136
Median månader (95 % KI)	10 månader (8,0-13,8)	6 månader (5,5-8,7)
OS vid år 1 % (95 % KI)	46 % (37,0-54,1)	25 % (18,1-32,9)
OS vid år 2 % (95 % KI)	24 % (16,0-31,5)	14 % (8,0-20,0)

^a

Peptidvaccinet gp100 är en experimentell kontrollpeptid.

I gruppen som fick YERVOY 3 mg/kg som monoterapi, var medianvärdet för OS 22 månader för patienter med SD och 8 månader för patienter med PD. Vid tidpunkten för denna bedömning hade inte medianvärden för patienter med CR eller PR uppnåtts.

Hos patienter som behövde re-induktionsbehandling, var BORR 38 % (3/8 patienter) i YERVOY monoterapi-gruppen och 0 % i gp100-gruppen. Motsvarande sjukdomskontrollsfrekvens (Disease Control Rate, DCR), definierad som CR+PR+SD, var 75 % (6/8 patienter) och 0 %. Då dessa analyser är baserade på ett begränsat antal patienter kan ingen definitiv slutsats dras avseende effekten av re-induktion med YERVOY.

Utvecklingen eller upprätthållandet av klinisk aktivitet efter behandling med YERVOY var jämförbar med eller utan användande av systemiska kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för YERVOY för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av melanom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ipilimumab studerades hos 498 patienter med avancerat melanom som fick induktionsdoser från 0,3-10 mg/kg administrerat en gång var 3:e vecka i totalt 4 doseringsomgångar. C_{max} , C_{min} och AUC för ipilimumab befanns vara dosproportionella inom det undersökta dosintervallet. Efter upprepad dosering med YERVOY var 3:e vecka, varierade clearance inte med tiden och minimal systemisk ackumulering visades tydligt (ackumuleringsindex 1,5 gånger eller mindre) för C_{max} , C_{min} och AUC. Steady state för ipilimumab nåddes efter den tredje dosen som gavs en gång var 3:e vecka. Genom populationsfarmakokinetiska analyser erhöles följande farmakokinetiska parametrar för ipilimumab: medelvärde för terminal halveringstid på 15 dagar (standardavvikelse, SD 4,62); ett geometriskt medelvärde för systemisk clearance på 15,3 ml/timme med en procentuell variationskoefficient (CV %) på 38,5 %; och ett geometriskt medelvärde för distributionsvolymen vid steady state på 7,22 l med CV % på 10,5 %. Medelvärdet (\pm SD) för dalkoncentrationen av ipilimumab i serum vid steady state, med en 3 mg/kg induktionsbehandling, var 21,8 μ g/ml (\pm 11,2).

Clearance för ipilimumab ökade med ökande kroppsvikt och med ökat LDH vid behandlingsstart, men ingen dosjustering behövs vid förhöjt LDH eller ökad kroppsvikt vid administrering baserat på mg/kg. Clearance påverkades inte av ålder (intervall 26-86 år), kön, leverfunktion (mätt med albumin och alkaliskt fosfatas), samtidig användning av budesonid, njurfunktion (uppskattat GFR \geq 22 ml/min), allmäntillstånd, HLA-A2*0201 status eller tidigare användande av systemisk anticancerbehandling. Effekt med avseende på etnicitet undersöktes inte eftersom det inte fanns tillräckliga data på etniska grupper som inte var kaukasier. Inga kontrollerade studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken för ipilimumab i den pediatrika populationen eller i patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier med intravenös upprepad dosering till apor, tolererades ipilimumab generellt sett väl. Immunmedierade biverkningar observerades sällan (~3 %) och inkluderade kolit (som resulterade i ett fall med dödlig utgång), dermatit och infusionsreaktion (troligtvis på grund av akut cytokinfrisättning efter en snabb injektionshastighet). En minskning av vikten av sköldkörteln och testiklarna observerades i en studie utan medföljande histopatologiska fynd. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Inga studier har utförts för att utvärdera mutagen eller karcinogen potential av ipilimumab. Fertilitetsstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tris-hydroklorid (2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propandiolhydroklorid)

Natriumklorid

Mannitol (E421)

Pentetsyra (dietylntriaminpentättisyra, DTPA)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (pH-justerare)

Saltsyra (pH-justerare)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Efter öppnande:

Infusionsvätska, lösning: Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet infunderas eller spädas och infunderas omedelbart efter öppnandet. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av det ospädda eller utspädda koncentratet (mellan 1 och 4 mg/ml) har visats under 24 timmar vid 25 °C och vid 2 °C-8 °C. Om infusionsvätskan (ospädd eller utspädd) inte används omedelbart kan den förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller vid rumstemperatur (20 °C-25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för öppnad och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml sterilt koncentrat i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (butylgummi med överdrag) och en flip-off-kapsyl (aluminium). 1-pack.

40 ml sterilt koncentrat i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (butylgummi med överdrag) och en flip-off-kapsyl (aluminium). 1-pack.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning ska utföras av utbildad personal och i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Beräkning av dosen:

Den förskrivna dosen anges i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges utifrån den förskrivna dosen. Mer än en injektionsflaska med YERVOY kan komma att behövas för att ge den totala dosen till patienten.

- Varje 10 ml injektionsflaska med YERVOY ger 50 mg ipilimumab; varje 40 ml injektionsflaska med YERVOY ger 200 mg ipilimumab.
- Den totala dosen ipilimumab i mg = patientens vikt i kg × den förskrivna dosen i mg/kg.
- Volymen YERVOY-koncentrat för att bereda dosen (i ml) = den totala dosen i mg dividerat med 5 (styrkan på YERVOY-koncentratet är 5 mg/ml).

Beredning av infusionslösning:

Sörj för att aseptiska förhållanden råder vid beredning av infusionslösningen. Infusionslösningen ska beredas i en LAF-bänk eller i ett säkerhetsskåp och genom att vidta standardmässiga försiktighetsåtgärder vad gäller säker hantering av intravenösa läkemedel.

YERVOY kan användas för intravenös administrering antingen:

- utspädd, efter överföring till en infusionsbehållare med en steril spruta, eller

- efter spädning av koncentratet upp till 5 gånger ursprungsvolymen (upp till 4 delar spädningsvätska och 1 del koncentrat). Den slutliga koncentrationen ska vara mellan 1 och 4 mg/ml. För att späda YERVOY-koncentratet kan du använda antingen:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller
 - glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska

STEG 1

- Låt lämpligt antal YERVOY injektionsflaskor stå i rumstemperatur i ungefär 5 minuter.
- Inspektera YERVOY-koncentratet vad gäller partiklar och missfärgning. YERVOY-koncentrat är en klar till lätt opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla ljusa partiklar (fåtal). Använd inte om ovanligt många partiklar eller tecken på missfärgning förekommer.
- Dra upp den volym av YERVOY-koncentratet som behövs med en steril spruta.

STEG 2

- Överför koncentratet till en steril, lufttom glasflaska eller i.v.-påse (PVC eller PVC-fri).
- Om det är relevant, späd med den volym som behövs av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. Blanda infusionslösningen försiktigt genom att rotera manuellt.

Administrering:

Infusionslösningen med YERVOY får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Administrera YERVOY-infusionen intravenöst under 90 minuter.

Infusionslösningen med YERVOY ska inte infunderas samtidigt och i samma i.v.-slang som andra medel. Använd en separat infusionsslang för infusionen.

Använd ett infusionsset och ett sterilt, icke-pyrogent in-line filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-1,2 µm).

Infusionslösningen med YERVOY är kompatibel med:

- Infusionsset av PVC
- In-line filter av polyetersulfon (0,2-1,2 µm) och nylon (0,2 µm)

Skölj i.v.-slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska efter avslutad infusion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EMEA/H/C/2213

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 13 juli 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13 juli 2011

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.