

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YERVOY 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg ipilimumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg ipilimumabia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg ipilimumabia.

Ipilimumabi on täysin ihmisperäinen CTLA-4:n monoklonaalinen vasta-aine (IgG1κ), joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaineet

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,1 mmol (= 2,30 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa voi olla muutamia hiukkasia. Liuoksen pH on 7.0 ja osmolaarisuus 260–300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

YERVOYlla hoidetaan aikuisten edennyttä melanoomaa (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut), johon on jo annettu aiempaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelut aloitushoito koostuu 4:stä kolmen viikon välein annettavasta 3 mg/kg:n Yervoy-annoksesta, jotka annetaan laskimoon 90 minuutin infuusiona. Aloitushoito on annettava kokonaisuudessaan (4 annosta) jos potilas tämän sietää, riippumatta uusien leesioiden kehittymisestä tai jo olemassa olevien leesioiden kasvamisesta. Hoitovaste tulisi arvioida vasta koko aloitushoidon jälkeen.

Maksan ja kilpirauhasen toimintakokeet on suoritettava sekä lähtötilanteessa että ennen jokaista YERVOY-annosta. Lisäksi kaikki YERVOY-hoidon aikana mahdollisesti ilmenevät immuunivälitteisten haittavaikutusten merkit ja oireet, kuten ripuli ja koliitti, on tutkittava (ks. taulukot 1A, 1B ja kohta 4.4).

Hoidon pysyvä lopettaminen tai annosten väliin jättäminen

Immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitamiseksi YERVOY-annos voidaan joutua jättämään väliin tai YERVOY-hoito on ehkä lopetettava pysyvästi sekä on aloitettava systeeminen suuriannoksen

kortikosteroidihoito tai joissakin tapauksissa lisäksi jokin muu immunosuppressiivinen hoito (ks. kohta 4.4).

Annoksen pienentämistä ei suositella. Haittavaikutuksen vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei saa korvata.

Ohjeet hoidon pysyvää lopettamista tai hoito-ohjelman mukaisten annosten väliin jättämistä koskien on kuvattu taulukoissa 1A ja 1B. Immuunivälitteisten haittavaikutusten yksityiskohtaiset hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.4.

Taulukko 1A Milloin YERVOY-hoito on lopetettava pysyvästi	
Lopeta YERVOY-hoito pysyvästi, jos potilaalla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutusten hoitamiseksi voidaan myös tarvita systeemistä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa, jos haittavaikutusten osoitetaan tai epäillään olevan immuunivälitteisiä (yksityiskohtaiset hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4).	
<u>Vaikeat tai henkeä uhkaavat haittavaikutukset</u>	Vaikeusaste (NCI-CTCAE v3^{a)})
Ruoansulatuselimistö: Vaikeat oireet (vatsakipu, vaikea ripuli tai ulostamiskertojen merkittävä muutos, veriuloste, maha-suolikanavan verenvuoto, maha-suolikanavan perforaatio)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asteen 3 tai 4 ripuli tai koliitti
Maksa: Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai kokonaisbilirubiiniarvon vaikea-asteinen suureneminen tai maksatoksisuuden oireet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ASAT tai ALAT > 8 x ULN tai ▪ Kokonaisbilirubiini > 5 x ULN
Iho: Henkeä uhkaava ihottuma (myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) tai laaja-alainen vaikea kutina, joka haittaa päivittäisiä toimintoja tai vaatii lääketieteellistä hoitoa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asteen 4 ihottuma tai asteen 3 kutina
Hermosto: Vaikean motorisen tai sensorisen neuropatian ilmeneminen ensi kertaa tai sen paheneminen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asteen 3 tai 4 motorinen tai sensorinen neuropatia
Muut elinjärjestelmät^b: (esim. munuaistulehdus, pneumoniitti, haimatulehdus, ei-infektiivinen sydänlihastulehdus)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq Asteen 3 immuunivälitteiset tapahtumat^c ▪ \geq Asteen 2 immuunivälitteiset silmähaitat, jotka EIVÄT vastaa paikallisesti annettavaan immunosuppressiiviseen hoitoon

^a Toksisuuden vaikeusasteluokitus: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Kaikki muut haittavaikutukset, joiden osoitetaan tai epäillään olevan immuunivälitteisiä, on luokiteltava CTCAE:n mukaan. YERVOY-hoidon lopettamispäätöksen tulee perustua haittojen vaikeusasteeseen.

^c Hoitoa voidaan jatkaa potilaille, joilla on vaikea (asteen 3 tai 4) umpierityshäiriö, joka pysyy hallinnassa hormonikorvaushoidolla.

ULN = upper limit of normal, normaalin viitevälin yläraja

Taulukko 1B Milloin YERVOY-annos on jätettävä antamatta	
Jätä YERVOY-annos^a väliin, jos potilaalla ilmenee taulukossa mainittuja immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4.	
<u>Lievät tai keskivaikeat haittavaikutukset</u>	Toimi näin
Ruoansulatuselimistö: Keskivaikea ripuli tai koliitti, jota ei saada hallintaan lääketieteellisellä hoidolla tai joka jatkuu (5–7 vrk) tai uusiutuu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jätä annos antamatta, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle 1 tai 0 (tai korjaantuu lähtötasolle). 2. Jos haittavaikutus lievittyy ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista annosta, jatka hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. 3. Jos haittavaikutus ei ole lievittynyt ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista annosta, jätä annos/annokset väliin, kunnes haittavaikutus on lievittynyt, ja jatka seuraavasta hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. 4. Lopeta YERVOY-hoito, jos haittavaikutus ei lieviy vaikeusasteelle 1 tai 0 tai jos tila ei korjaannu lähtötasolle.
Maksa: Transaminaasi- (ASAT tai ALAT > 5–≤ 8 x ULN) tai kokonaisbilirubiiniarvon (> 3–≤ 5 x ULN) keskivaikea suureneminen	
Iho: Keskivaikea tai vaikea (asteen 3) ^b ihottuma tai laaja-alainen/voimakas kutina syystä riippumatta	
Umpieritys: Umpirauhasten vaikeat haittavaikutukset, kuten aivolisäketulehdus ja kilpirauhastulehdus, joita ei saada riittävästi hallintaan hormonikorvaushoidolla eikä suuriannoksisella immunosuppressiivisella hoidolla	
Hermosto: Keskivaikea (aste 2) ^b selittämätön motorinen neuropatia, lihasheikkous tai sensorinen neuropatia (kestää yli 4 vrk)	
Muut keskivaikeat haittavaikutukset^c	

^a YERVOY-annoksen pienentämistä ei suositella. Haittavaikutuksen vuoksi antamatta jätettyjä annoksia ei saa korvata.

^b Toksisuuden vaikeusasteluokitus: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Kaikki muut elinjärjestelmien haittavaikutukset, joita pidetään immuunivälitteisinä, on luokiteltava CTCAE:n mukaan. YERVOY-hoidon lopettamispäätöksen tulee perustua haittojen vaikeusasteeseen.

ULN = upper limit of normal, normaalin viitevälin yläraja

Pediatriset potilaat

YERVOYn turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. YERVOYta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisille lapsille.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (≥ 65 v) ja nuorten (< 65 v) potilaiden välillä ei ole raportoitu eroja turvallisuus- tai tehoprofiilin suhteen. Annosta ei ole tarpeen muuttaa tässä potilasjoukossa.

Munuaisten heikentynyt toiminta

YERVOYn turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilaissa, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Farmakokineettisten populaatiotutkimusten tulosten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisen vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan heikentynyt toiminta

YERVOYn turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilaissa, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava YERVOYn annossa potilaalle, jonka transaminaasien lähtöarvo on $\geq 5 \times \text{ULN}$ tai bilirubiinin lähtöarvo on $> 3 \times \text{ULN}$ (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Infusion suositeltu kesto on 90 minuuttia.

YERVOYn voi infusoida laskimoon laimentamattomana tai laimennettuna pitoisuuteen 1–4 mg/ml. YERVOY laimennetaan joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen.

YERVOYta ei saa antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

YERVOYn käyttöön liittyy immuunijärjestelmän kiihtyneen tai liiallisen toiminnan aiheuttamia tulehduksellisia (immuunivälitteisiä) haittavaikutuksia, jotka ovat todennäköisesti yhteydessä YERVOYn vaikutusmekanismiin. Immuuunivälitteiset haittavaikutukset, jotka saattavat olla vakavia tai henkeä uhkaavia, voivat kohdistua maha-suolikanavaan, maksaan, ihoon, hermostoon, umpieritysrauhasiin tai johonkin muuhun elinjärjestelmään. Vaikka useimmat immuunivälitteiset haittavaikutukset ilmenivät hoitojakson aikana, niiden ilmaantumista on myös raportoitu kuukausienkin kuluttua viimeisestä YERVOY-annoksesta. Ripulia, ulostamiskertojen tihenemistä, veriulosteita, maksan toimintakoearvojen suurenemista, ihottumaa ja endokriinisiä häiriöitä on pidettävä inflammatorisina ja YERVOY-hoitoon liittyvinä, jollei näille ole tunnistettu jotain muuta syytä. Haittavaikutusten varhainen diagnosointi ja asianmukainen hoito ovat keskeisiä hengenvaarallisten komplikaatioiden minimoimiseksi. Vaikeiden immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitamiseksi voidaan tarvita systeemistä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa, johon voidaan yhdistää myös muuta immunosuppressiivista hoitoa. YERVOYn immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu alla.

Maha-suolikanavan immuunivälitteiset reaktiot

YERVOYhin liittyy maha-suolikanavan vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatiosta johtuneita kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoinut) sairastaneet potilaat, jotka saivat YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana faasin III tutkimuksessa (MDX010-20, ks. kohta 5.1), maha-suolikanavan vaikeiden tai kuolemaan johtaneiden (vaikeusaste 3–5) immuunivälitteisten reaktioiden mediaani-ilmaantumisaika oli 8 viikkoa (vaihteluväli 5–13 vk) hoidon aloittamisesta. Kun reaktiot hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät (vaikeusaste \leq aste 1, tai potilaan tila korjaantui lähtötasolle) useimmissa tapauksissa (90 %:lla) 4 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–22 vk) ilmenemisestä.

Potilasta on seurattava sellaisten maha-suolikanavan merkkien ja oireiden varalta, jotka voivat viitata immuunivälitteeseen koliittiin tai maha-suolikanavan perforaatioon. Nämä voivat ilmetä kliinisesti mm. ripulina, ulostamiskertojen lisääntymisenä, vatsakipuna tai veriulosteena, johon voi liittyä kuumetta. YERVOY-hoidon aloittamisen jälkeen ilmenevä ripuli tai koliitti on tutkittava viipymättä, jotta voidaan poissulkea infektiot tai muut vaihtoehtoiset syyt. Kliinisissä tutkimuksissa

immuunivälitteinen koliitti assosioitui näyttöön limakalvotulehduksesta, joka saattoi olla myös haavainen ja sisältää lymfosyytti- ja neutrofiili-infiltraatteja.

Ripulin ja koliitin hoitosuositukset perustuvat oireiden vaikeusasteeseen (NCI-CTCAE v3 -luokituksen mukaan). Jos ripuli on lievää tai keskivaikeaa (aste 1 tai 2; enintään 6 ulostamiskertaa/vrk) tai epäilty koliitti on lievä tai keskivaikea (esim. vatsakipua tai verta ulosteessa), YERVOY-hoitoa voidaan jatkaa. Potilaalle tulee antaa oireenmukaista hoitoa (esim. loperamidi, nesteytys), ja häntä tulee seurata tarkoin. Jos lievät tai keskivaikeat oireet uusiutuvat tai jatkuvat 5–7 päivää, on aloitettava kortikosteroidihoito (esim. 1 mg/kg prednisonia suun kautta kerran vuorokaudessa tai vastaavaa) ja hoito-ohjelman mukainen YERVOY-hoito jätetään väliin, kunnes oireet lievittyvät asteelle 0 tai 1 tai potilaan tila korjaantuu lähtötasolle. YERVOY-hoito voidaan aloittaa uudestaan seuraavasta hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. Haittavaikutuksen vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei saa korvata (ks. kohta 4.2).

YERVOY-hoito on lopetettava pysyvästi ja aloitettava heti suuriannoksinen kortikosteroidihoito laskimoon, jos ripuli tai koliitti on vaikeaa (aste 3 tai 4) (ks. kohta 4.2). (Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.) Kun ripuli ja muut oireet on saatu hallintaan, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen pienentäminen nopeasti (< 1 kuukauden aikana) johti joillakin potilailla ripulin tai koliitin uusiutumiseen. Potilas on tutkittava maha-suolikanavan perforaation tai vatsakalvontulehduksen varalta.

Kliinisistä tutkimuksista on saatu vain vähän kokemusta kortikosteroidiin vastaamattoman ripulin tai koliitin hoidosta. Kortikosteroidihoidon täydentämistä vaihtoehtoisella immunosuppressantilla voidaan kuitenkin harkita. Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon lisättiin yksi 5 mg/kg:n infliksimabiannos, jollei tämä ollut vasta-aiheinen. Infliksimabia ei saa käyttää, jos potilaalla epäillä maha-suolikanavan perforaatiota tai sepsistä (ks. infliksimabivalmisteen valmisteyhteenveto).

Immuunivälitteinen maksatoksisuus

YERVOYhin liittyy vakavaa immuunivälitteistä maksatoksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikeaa, vaikeaa tai kuolemaan johtavaa (aste 2–5) immuunivälitteistä maksatoksisuutta ilmeni YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla potilailla 3–9 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun reaktiot hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät 0,7–2 viikossa.

Maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on määritettävä ennen jokaista YERVOY-annosta, koska laboratorioarvojen varhaiset muutokset voivat viitata alkavaan immuunivälitteiseen maksatulehdukseen (ks. kohta 4.2). Maksan toimintakoearvot voivat suurentua ilman kliinisiä oireita. Jos ASAT- ja ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvot suurenevat, potilas on tutkittava maksavaurion muiden syiden, kuten infektioiden, sairauden etenemisen tai muiden lääkevalmisteiden aiheuttamien reaktioiden, poissulkemiseksi, ja potilaan tilaa on seurattava, kunnes oireet lievittyvät. Immuunivälitteistä maksatoksisuutta kokeneiden potilaiden maksakudosnäytteissä oli merkkejä akuutista tulehduksesta (neutrofiilit, lymfosyytit ja makrofagit).

Jos ASAT- tai ALAT-arvo on suurentunut välille > 5 – ≤ 8 x ULN tai kokonaisbilirubiiniarvo on suurentunut välille > 3 – ≤ 5 x ULN, ja arvojen suurenemisen epäillä liittyvän YERVOYhin, hoito-ohjelman mukainen YERVOY-annos on jätettävä väliin ja maksan toimintakoearvoja on seurattava, kunnes arvot korjaantuvat. Maksan toimintakoearvojen korjaannuttua (ASAT ja ALAT ≤ 5 x ULN ja kokonaisbilirubiini ≤ 3 x ULN) YERVOY-hoito voidaan aloittaa seuraavasta hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. Haittavaikutuksen vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei saa korvata (ks. kohta 4.2).

Jos ASAT- tai ALAT-arvon suurenemisen tasolle > 8 x ULN epäillä liittyvän YERVOYhin, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2) ja on aloitettava heti systeeminen suuriannoksinen kortikosteroidihoito laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa). Tällaisten

potilaiden maksan toimintakoearvoja on seurattava normalisoitumiseen saakka. Kun oireet ovat hävinneet ja maksan toimintakoearvot normalisoituneet, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Annosta tulee pienentää asteittain vähintään 1 kuukauden aikana. Jos maksan toimintakoearvot suurenevät kortikosteroidiannoksen asteittaisen pienentämisen aikana, kortikosteroidiannosta voidaan suurentaa uudelleen ja sitten pienentää edelliskertaa hitaammin.

Jos maksan toimintakoearvot suurenevät merkitsevästi ja reagoivat huonosti kortikosteroidihoitoon, voidaan harkita kortikosteroidihoidon täydentämistä vaihtoehtoisella immunosuppressiivisella hoidolla. Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin mykofenolaattimofetiilia potilaille, joille ei saatu vastetta kortikosteroidihoitoon tai joiden maksan toimintakoearvot suurenvat kortikosteroidiannoksen asteittaisen pienentämisen aikana eikä vastetta kortikosteroidiannoksen suurentamisella enää saatu (ks. mykofenolaattimofetiilivalmisteen valmisteyhteenveto).

Ihon immuunivälitteiset haittavaikutukset

YERVOYhin liittyy ihon vakavia, mahdollisesti immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8).

YERVOYn aiheuttamat ihottuma ja kutina olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita (aste 1 tai 2) ja reagoivat hyvin oireenmukaiseen hoitoon. MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikeita, vaikeita, hyvin vaikeita tai kuolemaan johtavia (aste 2–5) ihon haittavaikutuksia ilmeni YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla 3 viikon (mediaani; vaihteluväli 0,9–16 vk) kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun haittavaikutukset hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät useimmissa tapauksissa (87 %:lla) 5 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–29 vk).

YERVOYn aiheuttamat ihottuma ja kutina on hoidettava vaikeusasteen mukaan. Jos ihon haittavaikutus on lievä tai keskivaikea (aste 1 tai 2), voidaan jatkaa YERVOY-hoitoa ja täydentää sitä oireenmukaisella hoidolla (esim. antihistamiinilla). Jos lievä tai keskivaikea ihottuma tai kutina jatkuu 1–2 viikkoa eikä lieviy paikallisilla kortikosteroideilla, on aloitettava suun kautta annettava kortikosteroidihoito (esim. 1 mg/kg prednisonia kerran vuorokaudessa tai vastaavaa).

Jos ihon haittavaikutus on vaikea (aste 3), hoito-ohjelman mukainen YERVOY-annos on jätettävä väliin. Jos oireet lieventyvät (aste 1) tai häviävät, YERVOY-hoidon voi aloittaa uudestaan seuraavasta hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. Haittavaikutuksen vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei saa korvata (ks. kohta 4.2).

YERVOY-hoito on lopetettava pysyvästi, jos ihottuma on hyvin vaikea (aste 4) tai kutina on vaikeaa (aste 3) (ks. kohta 4.2). Tällöin on aloitettava heti systeeminen suuriannoksinen kortikosteroidihoito laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia). Kun ihottuma tai kutina on saatu hallintaan, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Annosta pienennetään asteittain vähintään 1 kuukauden aikana.

Hermoston immuunivälitteiset reaktiot

YERVOYhin liittyy hermoston vakavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta Guillain-Barrén oireyhtymää (ks. kohta 4.8). Myös *myasthenia gravis* -tyyppisiä oireita on raportoitu. Potilaalla voi ilmetä lihasheikkoutta. Lisäksi voi ilmetä sensorista neuropatiaa.

Selittämätön motorinen neuropatia, lihasheikkous tai yli 4 päivää kestävä sensorinen neuropatia on arvioitava, ja muut kuin tulehdukselliset syyt, kuten taudin eteneminen, infektiot, metabolinen oireyhtymä ja muut lääkkeet, on poissuljettava. Jos keskivaikea (asteen 2) neuropatia (motorinen neuropatia, johon voi liittyä myös sensorinen neuropatia) on todennäköisesti yhteydessä YERVOY-hoitoon, hoito-ohjelman mukainen annos on jätettävä väliin. Jos neurologiset oireet lievittyvät lähtötasolle, YERVOY-hoidon voi aloittaa uudestaan seuraavasta hoito-ohjelman mukaisesta annoksesta. Haittavaikutuksen vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei saa korvata (ks. kohta 4.2).

Jos vaikean (asteen 3 tai 4) sensorisen neuropatian epäillään johtuvan YERVOYsta, YERVOY-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2). Potilasta on hoidettava sensorista neuropatiaa koskevien vakiintuneiden hoitokäytäntöjen mukaisesti ja aloitettava heti laskimonsisäinen kortikosteroidihoito (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia).

Motorisen neuropatian eteneviä merkkejä on pidettävä immuunivälitteisinä ja hoidettava sen mukaisesti. Jos potilaalle kehittyy vaikea (asteen 3 tai 4) motorinen neuropatia, YERVOY-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2) syy-yhteydestä riippumatta.

Immuunivälitteinen umpierityshäiriö

YERVOY voi aiheuttaa umpieritysjärjestelmän elinten tulehduksia, erityisesti aivolisäkkeen tulehduksia, hypopituitarismia, lisämunuaisten vajaatoimintaa ja kilpirauhasen vajaatoimintaa. Potilailla voi esiintyä epäspesifisiä oireita, jotka saattavat muistuttaa oireita, jotka johtuvat perussairaudesta, kuten aivojen etäpesäkkeistä. Yleisimmät kliiniset ilmenemismuodot ovat päänsärky ja väsymys. Oireita voivat olla myös näkökenttäpuutokset, käytösmuutokset, elektrolyyttihäiriöt ja matala verenpaine. Addisonin kriisi oireiden aiheuttajana on poissuljettava. Kliininen kokemus YERVOYhin liittyvästä umpierityshäiriöstä on vähäistä.

MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea (asteen 2–4) immuunivälitteinen umpierityshäiriö ilmeni YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla 7 viikosta lähemmäs 20 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa todettu immuunivälitteinen umpierityshäiriö saatiin yleensä hallintaan immunosuppressiivisella hoidolla ja hormonikorvaushoidolla.

Jos potilaalla ilmenee Addisonin kriisin oireita, kuten elimistön vaikeaa kuivumista, matalaa verenpainetta tai sokki, suositellaan välitöntä laskimonsisäistä hoitoa kortikosteroidilla, jolla on mineralokortikoidista aktiivisuutta. Sepsiksen tai infektion mahdollisuus tulee arvioida. Jos on merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta, mutta potilaalla ei ole Addisonin kriisiä, on harkittava lisätutkimuksia, mukaan lukien laboratorio- ja kuvantamistutkimukset. Ennen kortikosteroidihoidon aloittamista voidaan arvioida potilaan umpieritystoiminta laboratoriovastausten perusteella. Jos aivolisäkkeen kuvantamistulokset tai umpieritystoiminnan laboratoriotulokset ovat poikkeavia, suositellaan lyhyttä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (esim. 4 mg deksametasonia 6 tunnin välein tai vastaavaa) rauhastulehduksen rauhoittamiseksi, ja hoito-ohjelman mukainen YERVOY-annos on jätettävä väliin (ks. kohta 4.2). Toistaiseksi ei tiedetä, palautuuko umpirauhasen toimintahäiriö kortikosteroidihoidolla. Asianmukainen hormonihoito on aloitettava. Pitkäaikainen hormonikorvaushoito saattaa olla välttämätön.

Kun oireet tai laboratorioarvojen poikkeavuudet on saatu hallintaan ja potilaan vointi on selkeästi kohentunut YERVOY-hoito voidaan aloittaa uudestaan ja kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen aloitetaan kliinisen harkinnan mukaan. Annosta pienennetään asteittain vähintään 1 kuukauden aikana.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

MDX010-20-tutkimuksessa YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita epäillään immuunivälitteisiksi: uveiitti, eosinofilia, lipaasiarvojen suureneminen ja glomerulonefriitti. Lisäksi potilailla, jotka saivat MDX010-20-tutkimuksessa YERVOYn (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää, on raportoitu iriittiä, hemolyyttistä anemiasia, amylaasiarvon suurenemista, monielinähäiriötä ja pneumoniittia (ks. kohta 4.8).

Jos nämä oireet ovat vaikeita (aste 3 tai 4), voidaan tarvita heti suuriannoksista kortikosteroidihoitoa ja YERVOY-hoito on mahdollisesti lopetettava (ks. kohta 4.2). YERVOY-hoitoon liittyvään uveiittiin, iriittiin tai episkleriittiin on harkittava kortikosteroidi-silmätippoja lääketieteellisen arvion mukaisesti.

Erityisryhmät

Kliiniseen avaintutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma, primaarinen keskushermoston melanooma tai aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä (ks. kohta 5.1).

Infuusioreaktio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yksittäisiä vaikeita infuusioreaktioita. Jos infuusioreaktio on vaikea, YERVOY-infuusio on lopetettava ja aloitettava asianmukainen lääketieteellinen hoito. Jos infuusioreaktio on lievä tai keskivaikea, YERVOYta voidaan antaa tarkassa valvonnassa. Esilääkitystä kuumetta alentavilla lääkkeillä ja antihistamiineilla voidaan harkita.

Potilaat, joilla on autoimmuunisairaus

Kliinisissä tutkimuksissa ei tutkittu potilaita, joilla oli joskus aiemmin ollut autoimmuunisairaus (muu kuin valkopälvisyys tai riittävästi hallinnassa oleva umpierityksen vajaustila, kuten kilpirauhasen vajaatoiminta), eikä myöskään niitä, jotka tarvitsivat systeemistä immunosuppressiivista hoitoa heillä jo entuudestaan olevaan aktiiviseen autoimmuunisairauteen tai elinsiirteen vuoksi. Ipilimumabi on T-solujen potentioija ja mahdollistaa immuunivasteen (ks. kohta 5.1). Ipilimumabi saattaa haitata immunosuppressiivista hoitoa, jolloin perussairaus pahenee tai elinsiirteen hyljintäriski suurenee. YERVOYta ei tulisi antaa potilaalle, jolla on vaikea aktiivinen autoimmuunisairaus, jossa immuunijärjestelmän lisäaktivaatio voisi aiheuttaa välittömän hengenvaaran. YERVOYn annossa on noudatettava varovaisuutta myös silloin, jos potilaalla on joskus aiemmin ollut autoimmuunisairaus; tällöin YERVOY-hoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä on arvioitava potilaskohtaisesti.

Potilaat, joilla on vähäsuolainen ruokavalio

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 0,1 mmol (2,30 mg) natriumia. YERVOYn natriumsisältö tulee ottaa huomioon, jos hoidettavalla potilaalla on vähäsuolainen ruokavalio.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ipilimumabi on ihmisperäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka ei metaboloitu sytokromi P450 – entsyymien, eikä muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien välityksellä. Ipilimumabi ei odotettavasti estä eikä indusoi CYP-entsyymejä tai muita lääkeaineita metaboloivia entsyymejä. Ipilimumabilla ei siis odoteta olevan farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Muut yhteisvaikutukset

Kortikosteroidit

Lähtötilanteessa, ennen YERVOY-hoidon aloittamista, olisi vältettävä systeemisten kortikosteroidien käyttöä, koska ne saattavat haitata YERVOYn farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressantteja voi kuitenkin käyttää YERVOY-hoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon. Systeemisten kortikosteroidien käyttö YERVOY-hoidon aloittamisen jälkeen ei tunnu heikentävän YERVOYn tehoa.

Antikoagulantit

Antikoagulanttien käyttö suurentaa tunnetusti maha-suolikanavan verenvuodon riskiä. Koska maha-suolikanavan verenvuoto on YERVOYn haittavaikutus (ks. kohta 4.8), samanaikaista antikoagulanttihoitoa tarvitsevaa potilasta on seurattava tarkoin.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ipilimumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten lopullisia tuloksia ei ole vielä raportoitu. Ihmisen IgG1 läpäisee istukan.

Hoidon mahdollisesti aiheuttamaa riskiä kehittyvälle sikiölle ei tunneta. YERVOYn käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä, jollei kliininen hyöty ole mahdollista riskiä suurempi

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ipilimumabi ihmisen rintamaitoon. IgG erittyy ihmisen rintamaitoon yleensä vain vähäisessä määrin, ja suun kautta saadun IgG:n biologinen hyötyosuus on pieni. Imeväiseen kohdistuva systeeminen altistus ei odotettavasti ole merkitsevä, eikä rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen oletettavasti kohdistu lääkkeen vaikutuksia. Rintaruokittuun imeväiseen kohdistuvan haittavaikutusriskin vuoksi on päätettävä joko imetyksen tai YERVOY-hoidon lopettamisesta ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle koituva hyöty ja YERVOY-hoidosta naiselle koituva hyöty.

Hedelmällisyys

Ipilimumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole selvitetty tutkimuksin. Näin ollen ei tiedetä, miten YERVOY vaikuttaa miehen ja naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

YERVOYlla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska hoito voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (ks. kohta 4.8), potilasta on kehoitettava olemaan varovainen autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään, kunnes on varmaa, ettei YERVOY vaikuta näihin toimiin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

YERVOYta on annettu yli 3 000 potilaalle kliinisessä tutkimusohjelmassa, jossa arvioitiin YERVOYta eri annoksilla eri syöpätyypeissä. Jollei toisin mainita, seuraavat tiedot koskevat altistusta YERVOY-annokselle 3 mg/kg kliinisissä melanoomatutkimuksissa. Faasin III MDX010-20-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) potilaat saivat 4 annosta (mediaani; vaihteluväli 1–4).

YERVOYhin liittyy eniten haittavaikutuksia, jotka johtuvat immuunijärjestelmän kiihtyneestä tai liiallisesta toiminnasta. Useimmat tällaisista haittavaikutuksista, myös vaikeista reaktioista, korjaantuivat antamalla potilaalle asianmukaista lääketieteellistä hoitoa tai lopettamalla YERVOY-hoito (immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito, ks. kohta 4.4).

MDX010-20-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (≥ 10 %:lla potilaista) YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla olivat ripuli, ihottuma, kutina, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, ruokahalun heikkeneminen ja vatsakipu. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (aste 1 tai 2). YERVOY-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 10 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneilla potilailla, jotka saivat YERVOYta 3 mg/kg (n = 767).

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ilmeni YERVOYta MDX010-20-tutkimuksessa saaneilla HLA-A2*0201-positiivisilla potilailla saman verran kuin koko kliinisessä tutkimusohjelmassa.

Taulukko 2: Haittavaikutukset edennyttä melanomaa sairastaneilla, joiden YERVOY-annos oli 3 mg/kg (n = 767)^a	
Infektiot	
Melko harvinainen	sepsis ^b , septinen sokki ^b , aivokalvotulehdus, gastroenteriitti, divertikuliitti, virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, alahengitystieinfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	kasvaimen aiheuttama kipu
Melko harvinainen	paraneoplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos	
Yleinen	anemia, lymfosytopenia
Melko harvinainen	hemolyyttinen anemia ^b , trombosytopenia, eosinofilia, neutropenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	yliherkkyys
Umpieritys	
Yleinen	hypopituitarismi (myös hypofysiitti) ^c , kilpirauhasen vajaatoiminta ^c
Melko harvinainen	lisämunuaisten vajaatoiminta ^c , kilpirauhasen liikatoiminta ^c , hypogonadismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun heikkeneminen
Yleinen	elimistön kuivuminen, hypokalemia
Melko harvinainen	hyponatremia, alkaloosi, hypofosfatemia, tuumorilyysioireyhtymä
Psykkiset häiriöt	
Yleinen	sekavuustila
Melko harvinainen	mielentilan muutokset, masennus, sukupuolivietin heikkeneminen
Hermosto	
Yleinen	perifeerinen sensorinen neuropatia, huimaus, päänsärky, letargia
Melko harvinainen	Guillain-Barrén oireyhtymä ^{b,c} , pyörtyminen, kraniaalinen neuropatia, aivojen turvotus, perifeerinen neuropatia, ataksia, vapina, myoklonus, dysartria
Silmät	
Yleinen	näön sumeneminen, silmäkipu
Melko harvinainen	uveiitti ^c , lasiaisen verenvuoto, iriitti ^c , näöntarkkuuden heikkeneminen, vierasesinetuntemus silmissä, sidekalvotulehdus
Sydän	
Melko harvinainen	rytmihäiriö, eteisvärinä
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio, kasvojen ja kaulan punohtuminen, kuumat aallot
Melko harvinainen	verisuonitulehdus, verisuonisairaus ^b , perifeerinen iskemia, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	hengenahdistus, yskä
Melko harvinainen	hengityksen vajaatoiminta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ^b , keuhkoinfiltraatti, keuhkopöhö, pneumoniitti, allerginen nuha
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli ^c , oksentelu, pahoinvointi
Yleinen	maha-suolikanavan verenvuoto, koliitti ^{b,c} , ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakipu
Melko	maha-suolikanavan perforaatio ^{b,c} , paksusuolen perforaatio ^{b,c} , suolen perforaatio ^{b,c} ,

harvinainen	vatsakalvontulehdus ^b , haimatulehdus, enterokoliitti, mahahaava, paksusuolen haavauma, ruokatorvitulehdus, ileus ^d
Maksa ja sappi	
Yleinen	maksan epänormaali toiminta
Melko harvinainen	maksan vajaatoiminta ^{b,c} , maksatulehdus, hepatomegalia, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	ihottuma ^c , kutina ^c
Yleinen	ihotulehdus, ihon punoitus, valkopälvisyys, nokkosihottuma, hiustenlähtö, yöhikoilu, ihon kuivuminen
Melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^{b,c} , leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon kesiminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	nivelkipu, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristukset
Melko harvinainen	<i>polymyalgia rheumatica</i> , niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta ^b , glomerulonefriitti ^c , munuaisperäinen asidoosi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	kuukautisten poisjäänti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	väsytys, pistokohdan reaktio, kuume
Yleinen	vilunväristykset, voimattomuus, turvotus, kipu
Melko harvinainen	monielinähäiriö ^{b,c} , infuusioon liittyvä reaktio
Tutkimukset	
Yleinen	alaniiniaminotransferaasin suureneminen ^c , aspartaattiaminotransferaasin suureneminen ^c , veren bilirubiinin suureneminen, painonlasku
Melko harvinainen	maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, veren kreatiniinin suureneminen, veren tyreotropiinin suureneminen, veren kortisolien pieneneminen, veren kortikotropiinin pieneneminen, lipaasin suureneminen ^c , veren amylaasin suureneminen ^c , veren testosteronin pieneneminen

a esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin tuloksiin 9 kliinisestä tutkimuksesta, joissa arvioitiin 3 mg/kg:n YERVOY-annosta melanooman hoidossa.

b aiheuttanut myös kuolemia.

c lisätietoa näistä mahdollisesti tulehduksellisista haittavaikutuksista on alakohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” ja kohdassa 4.4. Näiden kohtien tiedot perustuvat ensisijaisesti kokemuksiin faasin III MDX010-20-tutkimuksessa.

d raportoitu muissa äskettäisissä tutkimuksissa kuin loppuun saatetuissa kliinisissä melanoomatutkimuksissa.

Kliinisissä melanoomatutkimuksissa on raportoitu muitakin kuin taulukossa 2 lueteltuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat jotakin muuta YERVOY-annosta (joko < tai > 3 mg/kg). Näitä kaikkia muita reaktioita ilmeni alle 1 %:lla: meningismi, sydänlihastulehdus, sydänlihassairaus, autoimmunihepatiitti, *erythema multiforme*, autoimmuniinefriitti, *myasthenia gravis* -tyyppiset oireet, autoimmuniityreoidiitti, hyperpituitarismi, sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, lisäkilpirauhasten vajaatoiminta, kilpirauhastulehdus, episkleriitti, silmäluomitulehdus, silmän turvotus, skleriitti, ohimovaltimotulehdus, Raynaud’n oireyhtymä, peräsuolitulehdus, käsi-jalkaoireyhtymä, psoriaasi, hematuria, proteinuria, veren tyreotropiiniarvon pieneneminen, veren gonadotropiiniarvon pieneneminen, tyroksiiniarvon pieneneminen, leukopenia ja polysytomia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ellei toisin mainita, seuraavat tiedot valikoiduista haittavaikutuksista perustuvat potilaisiin, jotka saivat joko YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana (n = 131) tai YERVOYn (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää (n = 380) faasin III tutkimuksessa, pitkälle edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut) sairastaneilla potilailla (MDX010-20, ks. kohta 5.1). Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.4.

Maha-suolikanavan immuunivälitteiset reaktiot

YERVOYhin liittyy maha-suolikanavan vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Maha-suolikanavan perforaatiosta johtuneita kuolemia raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat YERVOYn (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää.

YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin vaikeudeltaan eriasteista ripulia 27 %:lla ja koliittia 8 %:lla potilaista. Sekä vaikeaa (asteen 3 tai 4) ripulia että vaikeaa (asteen 3 tai 4) koliittia ilmeni 5 %:lla potilaista. Mediaaniaika maha-suolikanavan vaikeiden tai kuolemaan johtaneiden (asteen 3–5) immuunivälitteisten reaktioiden ilmenemiselle oli 8 viikkoa (vaihteluväli 5–13 vk) hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet lievittyivät (vaikeusaste \leq 1 tai potilaan tila korjaantui lähtötasolle) useimmissa tapauksissa (90 %:lla) 4 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–22 vk) niiden alkamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa immuunivälitteinen koliitti assosioitui näyttöön limakalvotulehduksesta, joka saattoi olla myös haavainen ja sisältää lymfosyytti- ja neutrofiili-infiltraatteja.

Immuunivälitteinen maksatoksisuus

YERVOYhin liittyy vakavaa immuunivälitteistä maksatoksisuutta. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat YERVOYta monoterapiana annoksella 3 mg/kg.

ASAT-arvon eriasteista suurenemista raportoitiin 1 %:lla potilaista ja ALAT-arvon suurenemista 2 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei raportoitu ASAT- eikä ALAT-arvon vaikeaa-asteista (asteen 3 tai 4) suurenemista. Keskipaikea, vaikea tai kuolemaan johtava (asteen 2–5) immuunivälitteinen maksatoksisuus ilmeni 3–9 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet korjaantuivat 0,7–2 viikossa. Kliinisissä tutkimuksissa immuunivälitteistä maksatoksisuutta saaneiden potilaiden maksanäytteissä havaittiin merkkejä akuutista tulehduksesta (neutrofiilit, lymfosyytit ja makrofagit).

Ihon immuunivälitteiset haittavaikutukset

YERVOYhin liittyy ihon vakavia, mahdollisesti immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Kuolemaan johtavaa toksista epidermaalista nekrolyysiä raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat YERVOYn ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää (ks. kohta 5.1).

YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin eriasteista ihottumaa ja kutinaa kumpaakin 27 %:lla potilaista. YERVOYn aiheuttamat ihottuma ja kutina olivat pääasiassa lieviä (aste 1) tai keskivaikeita (aste 2) ja reagoivat hyvin oireenmukaiseen hoitoon. Mediaaniaika ihon keskivaikeiden, vaikeiden tai kuolemaan johtavien haittavaikutusten (asteen 2–5) ilmenemiseen oli 3 viikkoa (vaihteluväli 0,9–16 vk) hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet korjaantuivat useimmissa tapauksissa (87 %:lla) mediaaniajan korjautumiseen ollessa viisi viikkoa (vaihteluväli 0,6–29 vk).

Hermoston immuunivälitteiset reaktiot

YERVOYhin liittyy hermoston vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Kuolemaan johtanutta Guillain-Barrén oireyhtymää raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat YERVOYn (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin *myasthenia gravis* -tyyppisiä oireita alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat tutkimuksissa tätä suurempia YERVOY-annoksia.

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin eriasteista hypopituitarismia 4 %:lla potilaista. Potilaista 2 %:lla raportoitiin eriasteista lisämunuaisten vajaatoimintaa,

kilpirauhasen liikatoimintaa ja kilpirauhasen vajaatoimintaa. Vaikeaa (asteen 3 tai 4) hypopituutarismia raportoitiin 3 %:lla potilaista. Vaikeaa tai hyvin vaikeaa (asteen 3 tai 4) lisämunaisten vajaatoimintaa, kilpirauhasen liikatoimintaa tai kilpirauhasen vajaatoimintaa ei raportoitu. Keskivaikeat, vaikeat ja hyvin vaikeat (asteen 2–4) immuunivälitteiset umpierityshäiriöt ilmenivät 7–20 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut immuunivälitteiset umpierityshäiriöt saatiin yleensä hallintaan hormonikorvaushoidolla.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Seuraavia muita, immuunivälitteisiksi epäiltyjä haittavaikutuksia raportoitiin alle 2 %:lla YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneilla potilailla: uveiitti, eosinofilia, lipaasiarvojen suureneminen ja glomerulonefriitti. Lisäksi YERVOYn (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneilla raportoitiin iriittiä, hemolyyttistä anemiaa, amylaasiarvon suurenemista, monielinvaurioita ja pneumoniittia.

4.9 Yliannostus

YERVOYlle ei ole määritetty suurinta siedettyä annosta. Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäisannos 20 mg/kg ei aiheuttanut ilmeisiä toksisia vaikutuksia.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja aloitettava sopiva oireemukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC11

Vaikutusmekanismi

Sytotoksinen T-soluantigeeni-4 (CTLA-4) on T-solujen aktiivisuuden negatiivinen säätelijä. Ipilimumabi on T-solujen potentoija, joka salpaa erityisesti CTLA-4:n inhibitorisen signaalin. Tämän seurauksena T-solut aktivoituvat ja lisääntyvät ja infiltroituvat syöpäkasvaimiin, mikä johtaa syöpäsolun tuhoutumiseen. Ipilimumabin vaikutusmekanismi on epäsuora; ipilimumabi vaikuttaa voimistamalla T-soluvälitteistä immuunivastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

YERVOYta saaneilla melanoomapotilailla ääreisverenkierron lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvo kohosi koko hoitojakson ajan. Faasin II tutkimuksissa lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvo ääreisverenkierrossa suureni annoksesta riippuvaisesti. MDX010-20-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) YERVOY-annos 3 mg/kg, joko monoterapiana tai yhdessä gp100-peptidirokotteen kanssa, suurensi lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvoa ääreisverenkierrossa koko hoitojakson ajan. Sen sijaan verrokkiryhmässä, joka sai tutkimusvaiheessa olevaa gp100-peptidirokotetta monoterapiana, ei todettu merkitsevää muutosta ääreisverenkierron lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvossa.

Melanoomapotilaiden ääreisverenkierrossa aktivoituneiden HLA-DR⁺-, CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten T-solujen osuus (%) suureni keskimäärin YERVOY-hoidon jälkeen, mikä on yhdenmukaista YERVOYn vaikutusmekanismin kanssa. YERVOY-hoidon lopettamisen jälkeen huomattiin myös sentraalisiin T-muistisoluihin (CCR7⁺-, CD45RA⁻) lukeutuvien CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten T-solujen prosenttiosuuden keskimäärin lisääntyneen ja efektorimuistisoluihin lukeutuvien (CCR7⁻-, CD45RA⁻) CD8-positiivisten T-solujen lisääntyneen (%) keskimäärin vähemmän mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi.

Immunogeenisuus

Faasien II ja III kliinisissä tutkimuksissa, joissa YERVOYta saivat pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneet potilaat, vasta-aineita ipilimumabille kehittyi alle 2 %:lle potilaista. Yhdelläkään ei ilmennyt infuusioon liittyviä tai infuusiota edeltäviä tai sen jälkeisiä yliherkkyysoireita tai anafylaktisia reaktioita. Ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Vasta-ainemuodostuksen ja haittavaikutusten välillä ei kaiken kaikkiaan havaittu ilmeistä yhteyttä.

Kliiniset tutkimukset

YERVOYn tehoa suositellulla annoksella (3 mg/kg) on tutkittu faasin III tutkimuksessa (MDX010-20) pitkälle edenneessä melanoomassa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut), johon oli annettu jo muuta aiempaa hoitoa. Kliiniseen avaintutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma, primaarinen keskushermoston melanooma, aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä, HI-virus tai hepatiitti B tai C (ks. kohta 5.1). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli > 1 tai joilla oli limakalvon melanooma. Kliinisiin tutkimuksiin ei myöskään otettu potilaita joiden ASAT-lähtöarvo oli > 2,5 x ULN ilman etäpesäkkeitä maksassa; tai potilaita, joilla oli etäpesäkkeitä maksassa ja joiden ASAT-lähtöarvo oli > 5 x ULN; eikä potilaita, joiden kokonaisbilirubiinin lähtöarvo oli ≥ 3 x ULN.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, ks. kohta 4.4.

MDX010-20

Faasin III kaksoissokotutkimukseen otettiin edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut) sairastaneita potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä seuraavista hoidoista: IL-2, dakarbatsiini, temotsolomidi, fotemustiini tai karboplatiini. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1:1 saamaan joko YERVOYta (3 mg/kg) ja tutkimusvaiheessa olevaa gp100-peptidirokotetta yhdistelmähoitona, YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana tai gp100-peptidirokotetta monoterapiana. Kaikki potilaat olivat HLA-A2*0201-kudostyyppiä. Tämä HLA-tyyppi tukee gp100:n immuunipresentaatiota. Potilaat saivat YERVOYta 3 viikon välein yhteensä 4 annosta, jos sietivät hoidon (aloitushoito). Ne potilaat, joiden kasvainkuorma kasvoi selkeästi ennen hoitajakson päättymistä, jatkoivat hoitoa, jos sietivät sen ja jos heidän toimintakykynsä oli riittävä. Hoitovaste YERVOY-hoitoon arvioitiin hoitajakson jälkeen.

YERVOY-uusintahoitoa (neljän annoksen hoitajakson uusiminen) tarjottiin potilaille, joiden sairaus eteni alkuperäisen kliinisen vasteen (osittainen tai täydellinen vaste) tai stabiilin sairausvaiheen jälkeen (modifioitujen WHO-kriteerien perusteella) > 3 kuukauden kuluttua ensimmäisestä hoidon vastearviosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (overall survival, OS) YERVOYn ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna gp100-peptidirokotetta monoterapiana saaneeseen ryhmään. Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika YERVOYn ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna YERVOYta monoterapiana saaneeseen ryhmään sekä kokonaiselinaika YERVOYta monoterapiana saaneessa ryhmässä verrattuna gp100-peptidirokotetta monoterapiana saaneeseen ryhmään. Muut toissijaiset päätetapahtumat olivat paras kokonaisvaste (best overall response rate, BORR) viikolle 24 mennessä ja vasteen kesto.

Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 676 potilasta: 137 YERVOY-ryhmään, 403 YERVOYn ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneeseen ryhmään ja 136 gp100-peptidirokoteryhmään. Suurin osa potilaista oli saanut aloitushoidossa kaikki 4 annosta. Potilaista 32 sai uusintahoidon: 8 YERVOY-ryhmässä, 23 YERVOYn ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1 gp100-peptidirokoteryhmässä. Seuranta-aika oli enintään 55 kuukautta. Lähtötilanteessa ryhmät olivat keskenään vertailukelpoisia. Mediaani-ikä oli 57 vuotta. Suurimmalla osalla (71–73 %) oli M1c-vaiheen sairaus ja LDH-lähtöarvo oli suurentunut 37–40 %:lla tutkittavista. Yhteensä 77 potilasta oli saanut aiempaa hoitoa aivojen etäpesäkkeisiin.

Kokonaiselinaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi YERVOY-ryhmissä verrattuna gp100-verrokkiryhmään. Vertailtaessa kokonaiselinaikaa pelkän YERVOYn ja

gp100-peptidirokotteen välillä riskitiheysuhde (hazard ratio, HR) oli 0,66 (95 %:n luottamusväli; 0,51–0,87; p = 0,0026).

Alaryhmäanalyysissä on osoitettu, että kokonaiselinajan suhteen havaittu hyöty oli yhdenmukainen suurimmassa osassa alaryhmien potilaita (M [metastaasit]-vaihe, aiempi interleukiini-2-hoito, laktaattidehydrogenaasin lähtöarvo, ikä ja sukupuoli). Tiedot YERVOY-hoidon kokonaiselinaikaan kohdistuvasta hyödystä olivat kuitenkin yli 50-vuotiaiden naisten osalta vähäisiä, joten YERVOYn tehosta tämänikäisille naisille ei ole varmuutta. Alaryhmäanalyysissä oli mukana vain vähän potilaita, joten sen tiedoista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Kokonaiselinaika (mediaani ja arvioitu 1 ja 2 vuoden jälkeen) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: MDX010-20: Kokonaiselinaika		
	YERVOY n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediaani kk (95 % CI)	10 kk (8,0–13,8)	6 kk (5,5–8,7)
Kokonaiselossaolo-osuus, 1 v % (95 % CI)	46 % (37,0–54,1)	25 % (18,1–32,9)
Kokonaiselossaolo-osuus, 2 v % (95 % CI)	24 % (16,0–31,5)	14 % (8,0–20,0)

^a gp100-peptidirokote on tutkimusvaiheessa oleva vertailuhoito.

YERVOYta 3 mg/kg monoterapiana saaneessa ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 22 kk stabiilin sairausvaiheen (SD) saavuttaneilla potilailla ja 8 kk potilailla, joiden sairaus eteni hoidosta huolimatta (PD). Analyysihetkellä mediaaniarvoja ei ollut saavutettu täydellisen (CR) tai osittaisen vasteen (PR) saaneilla potilailla.

Niistä potilaista, jotka tarvitsivat uusintahoidon, hoitovaste (BORR) saavutettiin 38 %:lla (3/8 potilasta) YERVOY-ryhmässä ja 0 %:lla gp100-peptidirokoteryhmässä. Sairaus saatiin hallintaan (disease control rate, DCR. Määritelmä: CR + PR + SD) 75 %:lla (6/8 potilasta) YERVOY-ryhmässä ja 0 %:lla gp100-peptidirokoteryhmässä. Koska näissä alaryhmäanalyysissä oli mukana vain vähän potilaita, YERVOY-hoidon uusintahoidon tehosta ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Kliinisen aktiivisuuden kehittyminen tai säilyminen YERVOY-hoidon jälkeen oli potilailla samankaltaista riippumatta siitä, käyttivätkö he systeemisiä kortikosteroideja vai eivät.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset YERVOYn käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien melanooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ipilimumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu 498:lla pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneella potilaalla, jotka saivat aloitushoidon, 4 infuusiota kolmen viikon välein annoksella 0,3–10 mg/kg. Ipilimumabin C_{max} -, C_{min} - ja AUC-arvojen todettiin olevan suhteessa annokseen tutkitulla annosvälillä. Kolmen viikon välein toistuvassa annostelussa YERVOYn puhdistuman ei todettu muuttuvan ajan myötä. YERVOYn todettiin kertyvän elimistöön hyvin vähäisessä määrin, sillä kertymisindeksi oli enintään 1,5-kertainen C_{max} -, C_{min} - ja AUC-arvojen suhteen. Vakaa tila ipilimumabilla saavutettiin kolmanteen annokseen mennessä, kun antoväli oli kolme viikkoa. Farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella ipilimumabin farmakokineettiset parametrit olivat: keskimääräinen (keskihajonta, SD) terminaalinen puoliintumisaika 15 (4,62) vrk; systeemisen puhdistuman geometrinen keskiarvo 15,3 ml/h, kun variaatiokerroinprosentti (CV %) oli 38,5 %; vakaan tilan jakaantumistilavuuden geometrinen keskiarvo 7,22 l, kun variaatiokerroinprosentti (CV %) oli 10,5 %.

Seerumin keskimääräinen ipilimumabipitoisuus (keskiarvo, \pm SD) oli 3 mg/kg -aloitushoidon vakaassa tilassa 21,8 mikrog/ml (\pm 11,2).

Ipilimumabin puhdistuma suureni potilaan lähtöpainon ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) lähtöarvon suurentuessa. Mg/kg-perusteista annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa koholla olevan LDH-arvon tai potilaan painon mukaan Seuraavat tekijät eivät vaikuttaneet puhdistumaan: ikä (vaihteluväli 26–86 v), sukupuoli, maksan toiminta (albumiini- ja alkalinen fosfataasi -arvoilla mitattuna), samanaikainen budesonidin käyttö, munuaistoiminta (arvioitu GFR vähintään 22 ml/min); toimintakyky, kudostyyppi HLA-A2*0201 ja aiempi systeeminen syöpähoito. Rodun vaikutusta ei tutkittu, koska tiedot muista kuin valkoihoisista potilaista olivat riittämättömiä. Ipilimumabin farmakokinetiikkaa lapsissa tai maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyssä toistuvan laskimonsisäisen annon toksisuustutkimuksessa ipilimumabi oli yleensä hyvin siedetty. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia havaittiin harvoin (~3 %:lla), ja niitä olivat koliitti (aiheutti yhden potilaan kuoleman), ihotulehdus ja infuusioreaktio (saattoi johtua nopean injisoinnin aiheuttamasta sytokiinin äkillisestä vapautumisesta). Yhdessä tutkimuksessa todettiin kilpirauhasen ja kivesten painon pienenemistä, mutta tähän ei liittynyt histopatologisia löydöksiä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Ipilimumabin mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole arvioitu tutkimuksissa. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trishydrokloridi (2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propanidiolihydrokloridi)
Natriumkloridi
Mannitoli (E421)
Dietyleenitriamiinipentaetikkahappo
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo: 3 vuotta.

Avaamisen jälkeen:

Infuusioliuos: Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on infusoitava tai laimennettava ja infusoitava heti injektio-pullon avaamisen jälkeen. Laimentamattoman tai laimennetun (1-4 mg/ml) konsentraatin on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia +25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa. Jos (laimentamatonta tai laimennettua) infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää enintään 24 tuntia joko jääkaapissa (2–8 °C) tai huoneenlämmössä (20–25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml steriili konsentraatti injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (pinnoitettua butyylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia). Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

40 ml steriili konsentraatti injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (pinnoitettua butyylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia). Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveystieteiden ammattihenkilöstön on saatettava valmiste käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen.

Annoksen määrittäminen:

Annos määritetään mg/kg-perusteisesti. Laske potilaalle annettava kokonaisannos hänelle määrätyn annoksen perusteella. Yhteen kokonaisannokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo YERVOY-konsentraattia.

- Yhdestä 10 ml:n YERVOY-injektiopullosta saadaan 50 mg ipilimumabia ja yhdestä 40 ml:n YERVOY-injektiopullosta saadaan 200 mg ipilimumabia.
- Ipilimumabin kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x määrätty annos (mg/kg).
- Annokseen tarvittava YERVOY-konsentraatin määrä (ml) = kokonaisannos (mg) jaettuna 5:llä (YERVOY-konsentraatin vahvuus on 5 mg/ml).

Infuusion valmistelu:

Noudata aseptista tekniikkaa infuusion valmistelussa. Infuusioliuos on valmistettava laminaari-ilmavirtauskaapissa tai suojakaapissa laskimoon annettavien lääkeaineiden turvallista käsittelyä koskevien tavanomaisten varotoimien mukaisesti.

YERVOYn voi antaa laskimoon joko:

- laimentamattomana, kun infuusioliuos on ensin siirretty infuusiopulloon tai -pussiin asianmukaisella steriilillä ruiskulla;
tai
- laimennettuna enintään viisinkertaiseksi lähtötilavuudestaan (enintään 4 osaa injektioesta 1 osaan konsentraattia). Loppupitoisuuden tulee olla 1–4 mg/ml. YERVOY-konsentraatin voi laimentaa joko
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen; tai
 - 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen.

VAIHE 1

- Ota tarvittava määrä YERVOY-injektiopulloja huoneenlämpöön noin 5 minuutiksi.
- Tarkasta, ettei YERVOY-konsentraatissa ole hiukkasia ja ettei se ole värjäytynyt. YERVOY-konsentraatti on kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuoksessa voi olla muutamia hiukkasia. Älä käytä, jos liuoksessa on epätavallisen paljon hiukkasia tai merkkejä värjäytymisestä.
- Vedä injektiopullosta tarvittava määrä YERVOY-konsentraattia asianmukaisella steriilillä ruiskulla.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, vakuumitekniikalla tyhjennettyyn lasipulloon tai infuusiopussiin (PVC tai muu materiaali).

- Jos tarpeen, laimenna tarvittavaan määrään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Sekoita infuusioliuos varovasti kääntelemällä infuusiopussia/-pulloa käsin.

Anto:

YERVOY-infuusiota ei saa antaa boluksena laskimoon.

Anna YERVOY-infuusiolaskimoon 90 minuutin aikana.

YERVOY-infuusioliuosta ja muita lääkeaineita ei saa infusoida yhtä aikaa saman laskimolinjan kautta. Käytä YERVOY-infuusioon erillistä laskimolinjaa.

Käytä infuusiolaitteistoa ja steriiliä niukasti proteiinia sitovaa ja pyrogeenitonta in-line-suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

YERVOY-infuusioliuos on yhteensopiva:

- PVC-infuusiövälineiden kanssa
- polyeetterisulfonista (0,2–1,2 mikrom) ja polyamidista (0,2 mikrom) valmistettujen in-line-suodatinten kanssa.

Huuhtele laskimolinja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä infuusion jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13. heinäkuuta 2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>