

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YERVOY 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab.
Eén 10 ml injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab.
Eén 40 ml injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab.

Ipilimumab is een volledig humaan anti-CTLA-4 monoklonaal antilichaam (IgG1 κ), geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml concentraat bevat 0,1 mmol natrium, wat overeenkomt met 2,30 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die (enkele) lichte deeltjes kan bevatten, met een pH van 7,0 en osmolariteit van 260-300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

YERVOY is geïndiceerd voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van ervaren medisch specialisten op het gebied van kankerbehandeling.

Dosering

Volwassenen

Het aanbevolen inductieschema van YERVOY is 3 mg/kg, elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses. De patiënten moeten het volledige inductieregime (4 doses) krijgen, afhankelijk van hoe dit verdragen wordt, ongeacht het verschijnen van nieuwe laesies of groei van bestaande laesies. Beoordelingen van de tumorrespons dienen pas te worden uitgevoerd na voltooiing van de inductietherapie.

Leverfunctietests (LFT's) en schildklierfunctietests moeten worden beoordeeld bij baseline en vóór elke dosis YERVOY. Verder moeten alle klachten en symptomen van immuungerelateerde

bijwerkingen, waaronder diarree en colitis, worden geëvalueerd tijdens de behandeling met YERVOY (zie tabel 1A, 1B en rubriek 4.4).

Definitief staken van de behandeling of uitstellen van doses

Voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen kan het nodig zijn een dosis uit te stellen of de behandeling met YERVOY definitief te staken en te starten met systemisch hoog gedoseerde corticosteroiden. In sommige gevallen kan de toevoeging van een andere immuunonderdrukkende therapie overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Dosisverlaging wordt niet aanbevolen.

De richtlijnen voor definitief staken of uitstellen van doses worden beschreven in tabel 1A en 1B. Gedetailleerde richtlijnen voor het omgaan met immuungerelateerde bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

| Tabel 1A Wanneer moet gebruik van YERVOY definitief worden gestaakt | |
|--|---|
| Bij patiënten met de volgende bijwerkingen dient het gebruik van YERVOY definitief te worden gestaakt. Behandeling van deze bijwerkingen, waarvan aangetoond is of vermoed wordt dat ze immuungerelateerd zijn, kan ook een behandeling met systemisch hoog gedoseerde corticosteroiden vereisen (zie rubriek 4.4 voor gedetailleerde richtlijnen). | |
| <u>Ernstige of levensbedreigende bijwerkingen</u> | NCI-CTCAE v3 graad ^a |
| Gastro-intestinaal: Ernstige symptomen (buikpijn, ernstige diarree of een aanzienlijke verandering in het aantal stoelgangen, bloed in de ontlasting, gastro-intestinale bloeding, gastro-intestinale perforatie) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarree of colitis graad 3 of 4 |
| Hepatisch: Ernstige verhogingen van aspartaat-aminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine, of symptomen van levertoxiciteit | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ASAT of ALAT > 8 x ULN of ▪ Totaal bilirubine > 5 x ULN |
| Huid: Levensbedreigende huiduitslag (waaronder het syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse) of ernstige algemeen verspreide pruritus die de activiteiten van het dagelijks leven verstoort of waarvoor een medische interventie vereist is | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Huiduitslag graad 4 of pruritus graad 3 |
| Neurologisch: Nieuwe symptomen van of verslechtering van reeds bestaande ernstige motorische of sensorische neuropathie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorische of sensorischeneuropathie graad 3 of 4 |
| Andere orgaansystemen^b: (bv. nefritis, pneumonitis, pancreatitis, niet-infectieuze myocarditis) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immuungerelateerde reacties \geq graad 3^c ▪ Immuungerelateerde oogaandoeningen \geq graad 2 die NIET reageren op lokale immuunonderdrukkende therapie |

^a Toxiciteitsgraden overeenkomstig de criteria van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versie 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Van elke andere bijwerking waarvan aangetoond is of vermoed wordt dat deze immuungerelateerd is, moet de graad volgens de CTCAE worden bepaald. Het besluit om het gebruik van YERVOY te staken, moet gebaseerd zijn op de graad van ernst.

^c Patiënten met ernstige (graad 3 of 4) endocrinopathie die onder controle gehouden wordt met hormoonvervangende therapie kunnen doorbehandeld worden.

ULN = upper limit of normal (bovenste grens van normaal)

| Tabel 1B Wanneer moet een dosis YERVOY worden uitgesteld | |
|---|---|
| Bij patiënten met de volgende immuungerelateerde bijwerkingen dient de dosis YERVOY te worden uitgesteld^a. Zie rubriek 4.4 voor gedetailleerde richtlijnen. | |
| <u>Milde tot matige bijwerkingen</u> | Actie |
| Gastro-intestinaal: Matige diarree of colitis, die ofwel niet onder controle zijn met medische behandeling ofwel aanhouden (5-7 dagen) of terugkeren | <ol style="list-style-type: none">1. Stel de dosis uit tot de bijwerking vermindert tot graad 1 of graad 0 (of terugkeert naar baseline).2. Indien vermindering van de bijwerking optreedt, hervat de behandeling^d.3. Indien vermindering van de bijwerking niet is opgetreden, blijf doses uitstellen totdat de bijwerking vermindert, en hervat dan de behandeling^d.4. Indien vermindering van de bijwerking tot graad 1 of graad 0 of terugkeer naar baseline uitblijft, moet het gebruik van YERVOY worden gestaakt. |
| Hepatisch: Matige stijging van transaminase (ASAT of ALAT > 5 tot ≤ 8 x ULN) of totaal bilirubine (> 3 tot ≤ 5 x ULN) | |
| Huid: Matige tot ernstige (graad 3) ^b huiduitslag of algemeen verspreide/intense pruritus ongeacht de etiologie | |
| Endocrien: Ernstige bijwerkingen in de endocriene klieren, zoals hypofysitis en thyroïditis die niet voldoende onder controle zijn met hormoonvervangende therapie of met hoog gedoseerde immuunonderdrukkende therapie | |
| Neurologisch: Matige (graad 2) ^b onverklaarbare motorische neuropathie, spierzwakte of sensorische neuropathie (die langer dan 4 dagen aanhoudt) | |
| Andere matige bijwerkingen^c | |

^a Dosisverlaging van YERVOY wordt niet aanbevolen.

^b Toxiciteitsgraden overeenkomstig de criteria van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versie 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Van elke bijwerking van andere orgaansystemen die als immuungerelateerd wordt beschouwd, moet de graad worden beoordeeld volgens de CTCAE. Het besluit om een geplande dosis uit te stellen, moet gebaseerd zijn op de graad van ernst.

^d Tot alle 4 de doses zijn toegediend of 16 weken na de eerste dosis, om het even welke eerder plaatsvindt.

ULN = upper limit of normal (bovenste grens van normaal)

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van YERVOY bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. YERVOY mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Speciale populaties

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid gemeld tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (< 65 jaar). Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig voor deze populatie.

Patienten met nierfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van YERVOY zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Op basis van de farmacokinetische resultaten van de populatie is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige renale disfunctie (zie rubriek 5.2).

Patienten met leverfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van YERVOY zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Op basis van de farmacokinetische resultaten van de populatie is er geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). YERVOY moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met transaminase ≥ 5 x ULN of bilirubine > 3 x ULN bij baseline (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

De aanbevolen infusieperiode is 90 minuten.

YERVOY kan zonder verdunning worden gebruikt voor intraveneuze toediening of kan worden verdund in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie tot concentraties tussen 1 en 4 mg/ml.

YERVOY mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies voor het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ipilimumab is geassocieerd met inflammatoire bijwerkingen als gevolg van verhoogde of overmatige immuunactiviteit (immuungerelateerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van ipilimumab. Immuungerelateerde bijwerkingen, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, kunnen betrekking hebben op het maagdarmkanaal, de lever, de huid, het zenuwstelsel, het endocriene systeem of andere orgaansystemen. Hoewel de meeste immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de inductieperiode optraden, werd ook gemeld dat de eerste symptomen maanden na de laatste dosis ipilimumab optraden. Tenzij er een alternatieve etiologie is vastgesteld, moeten diarree, verhoogde frequentie van de stoelgang, bloed in de ontlasting, verhoogde LFT's, huiduitslag en endocrinopathie, als inflammatoir en ipilimumab-gerelateerd worden beschouwd. Vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen zijn essentieel om levensbedreigende complicaties te minimaliseren.

Systemische behandeling met hoge doses corticosteroiden met of zonder toegevoegde immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen. Specifieke op ipilimumab gerichte richtlijnen voor de bestrijding van immuungerelateerde bijwerkingen worden hieronder beschreven.

Immuungerelateerde gastro-intestinale reacties

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde gastro-intestinale reacties. Overlijdens ten gevolge van gastro-intestinale perforatie werden gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie kregen in een fase 3-onderzoek naar (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium (MDX010-20, zie rubriek 5.1), bedroeg de mediane tijd tot de eerste tekenen van ernstige of fatale (graad 3-5) immuungerelateerde gastro-intestinale reacties 8 weken (spreidingsbreedte van 5 tot 13 weken) gerekend vanaf de start van de behandeling. Met behulp van de in het protocol gespecificeerde behandelrichtlijnen trad in de meeste gevallen (90%) een vermindering van de bijwerking (gedefinieerd als verbetering tot mild

[graad 1] of lager of tot de graad van ernst bij baseline) op, met een mediane tijd vanaf de eerste symptomen tot vermindering van de bijwerking van 4 weken (spreidingsbreedte van 0,6 tot 22 weken). Patiënten moeten worden gemonitord op gastro-intestinale klachten en symptomen die kunnen wijzen op immuungerelateerde colitis of gastro-intestinale perforatie. De klinische symptomen kunnen bestaan uit diarree, toename van het aantal ontlastingen, buikpijn, of bloederige faeces met of zonder koorts. Diarree of colitis die na initiatie van ipilimumab optreden, moeten direct worden geëvalueerd om infectieuze of andere mogelijke etiologieën uit te sluiten. In klinische onderzoeken werd immuungerelateerde colitis geassocieerd met tekenen van ontsteking van het slijmvlies, met of zonder ulceraties, en lymfocyttaire en neutrofiële infiltratie.

Aanbevelingen voor de behandeling van diarree of colitis zijn gebaseerd op de ernst van de symptomen (volgens NCI-CTCAE v3-classificatie voor graad van ernst). Patiënten met milde tot matige (graad 1 of 2) diarree (een stijging met tot 6 stoelgangen per dag) of vermoedelijk milde tot matige colitis (bv. buikpijn of bloed in de ontlasting) kunnen ipilimumab blijven gebruiken. Symptomatische behandeling (bv. loperamide, vloeistofsubstitutie) en nauw toezicht worden geadviseerd. Indien milde tot matige symptomen optreden of aanhouden gedurende 5-7 dagen, moet de geplande dosis ipilimumab worden uitgesteld en dient behandeling met corticosteroiden (bv. oraal prednison 1 mg/kg eenmaal daags of equivalent) te worden gestart. Indien een vermindering van de graad van ernst tot graad 0-1 wordt bereikt of een herstel tot baseline, kan ipilimumab worden hervat (zie rubriek 4.2).

Ipilimumab moet definitief worden gestaakt bij patiënten met ernstige (graad 3 of 4) diarree of colitis (zie rubriek 4.2), en behandeling met systemisch hoog gedoseerde intraveneuze corticosteroiden dient onmiddellijk gestart te worden. (In klinische onderzoeken werd methylprednisolon 2 mg/kg/dag gebruikt). Zodra de diarree en andere symptomen onder controle zijn, kan worden gestart met de geleidelijke afbouw van de corticosteroiden, op basis van klinisch oordeel. In klinische onderzoeken leidde een snelle afbouw (over perioden < 1 maand) bij sommige patiënten tot terugkeer van diarree of colitis. De patiënten moeten worden geëvalueerd op tekenen van gastro-intestinale perforatie of peritonitis. De ervaring in klinische onderzoeken met de behandeling van corticosteroiden refractaire diarree of colitis is beperkt. Een ander immuunonderdrukkend middel in aanvulling op de behandeling met corticosteroiden kan echter worden overwogen. In klinische onderzoeken werd een enkele dosis infliximab 5 mg/kg toegevoegd tenzij dit gecontra-indiceerd was. Infliximab mag niet worden gebruikt bij vermoeden van gastro-intestinale perforatie of sepsis (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor infliximab).

Immuungerelateerde levertoxiciteit

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde levertoxiciteit. Fataal leverfalen werd gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die ipilimumab 3 mg/kg kregen als monotherapie in MDX010-20, bedroeg de tijd tot de eerste symptomen van matige tot ernstige of fatale (graad 2-5) immuungerelateerde levertoxiciteit 3 tot 9 weken, gerekend vanaf de start van de behandeling. Bij het volgen van de protocol specifieke behandelrichtlijnen, bedroeg de tijd tot vermindering van toxiciteit 0,7 tot 2 weken.

Levertransaminase en bilirubine moeten worden geëvalueerd vóór elke dosis ipilimumab, omdat vroegtijdige veranderingen van laboratoriumwaarden kunnen wijzen op het optreden van immuungerelateerde hepatitis (zie rubriek 4.2). Verhoogde LFT's kunnen ontstaan zonder klinische symptomen. Stijgingen van ASAT en ALAT of totaal bilirubine moeten worden geëvalueerd om andere oorzaken van leverschade uit te sluiten, waaronder infecties, tumorprogressie of comediatie, en moeten worden gemonitord tot ze verminderen. Leverbiopten van patiënten met immuungerelateerde levertoxiciteit vertoonden tekenen van acute ontsteking (neutrofielen, lymfocyten en macrofagen).

Voor patiënten met verhoogde ASAT of ALAT binnen de spreidingsbreedte van $> 5 \leq 8 \times \text{ULN}$ of totaal bilirubine binnen de spreidingsbreedte van $> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$ die vermoedelijk in verband staat met ipilimumab, moet de geplande dosis ipilimumab worden uitgesteld en moeten de LFT's worden

gemonitord tot ze verminderen. Nadat LFT spiegels verbeteren (ASAT en ALAT $\leq 5 \times$ ULN en totaal bilirubine $\leq 3 \times$ ULN), mag ipilimumab worden hervat (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met verhoogde ASAT of ALAT $> 8 \times$ ULN of bilirubine $> 5 \times$ ULN die vermoedelijk in verband staat met ipilimumab, moet de behandeling definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2) en behandeling met systemisch hoog gedoseerde intraveneuze corticosteroiden (bv. methylprednisolon 2 mg/kg per dag of equivalent) dient onmiddellijk gestart te worden. Bij deze patiënten moeten de LFT's worden gemonitord tot ze genormaliseerd zijn. Zodra de symptomen verdwenen zijn en de LFT's tonen een aanhoudende verbetering of terugkeer naar baseline, kan op basis van klinisch oordeel met het afbouwen van de corticosteroiden worden begonnen. Het afbouwen moet gebeuren gedurende een periode van minstens 1 maand. Verhoogde LFT's tijdens het afbouwen kunnen worden bijgesteld door een verhoging van de dosis corticosteroiden en door een langzamer afbouwproces.

Bij patiënten met aanzienlijk verhoogde LFT's die refractair zijn voor de behandeling met corticosteroiden, kan het toevoegen van een alternatief immuunonderdrukkend middel aan het regime met corticosteroiden worden overwogen. In klinische onderzoeken werd mycofenolaat-mofetil gebruikt bij patiënten die geen respons vertoonden op de behandeling met corticosteroiden, of die een verhoging van de LFT's vertoonden tijdens het afbouwen van corticosteroiden en die niet reageerden op een dosisverhoging van de corticosteroiden (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor mycofenolaat-mofetil).

Immuungerelateerde bijwerkingen van de huid

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige bijwerkingen van de huid die immuungerelateerd kunnen zijn. Fatale toxische epidermale necrolyse werd gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Door ipilimumab geïnduceerde huiduitslag en pruritus waren overwegend mild of matig van aard (graad 1 of 2) en reageerden op symptomatische behandeling. Bij patiënten die ipilimumab 3 mg/kg kregen als monotherapie in MDX010-20, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen van matige tot ernstige of fatale (graad 2-5) bijwerkingen van de huid 3 weken (spreidingsbreedte van 0,9 - 16 weken), gerekend vanaf de start van de behandeling. Bij het volgen van protocol-gespecificeerde behandelrichtlijnen, trad in de meeste gevallen (87%) een vermindering van de bijwerkingen op, met een mediane tijd vanaf de eerste symptomen tot vermindering van 5 weken (spreidingsbreedte van 0,6 tot 29 weken).

Door ipilimumab geïnduceerde huiduitslag en pruritus moeten worden behandeld op basis van de graad van ernst. Patiënten met milde tot matige (graad 1 of 2) bijwerkingen van de huid kunnen de behandeling met ipilimumab voortzetten met symptomatische behandeling (bv. antihistaminica). Voor milde tot matige huiduitslag of pruritus die gedurende 1 tot 2 weken aanhoudt en niet verbetert met lokale corticosteroiden, moet behandeling met orale corticosteroiden worden gestart (bv. prednison 1 mg/kg eenmaal daags of equivalent).

Bij patiënten met een ernstige (graad 3) bijwerking van de huid, moet de geplande dosis ipilimumab worden uitgesteld. Wanneer de initiële symptomen verbeteren tot mild (graad 1) of verdwijnen, kan de behandeling met ipilimumab worden hervat (zie rubriek 4.2).

Ipilimumab moet permanent worden stopgezet bij patiënten met een zeer ernstige (graad 4) huiduitslag of ernstige (graad 3) pruritus (zie rubriek 4.2), en behandeling met systemisch hoog gedoseerde intraveneuze corticosteroiden (bv. methylprednisolon 2 mg/kg/dag) dient onmiddellijk gestart te worden. Zodra de huiduitslag of pruritus onder controle is, dient op basis van klinisch oordeel begonnen te worden met het afbouwen van corticosteroiden. Het afbouwen moet gebeuren gedurende een periode van minstens 1 maand.

Immuungerelateerde neurologische reacties

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde neurologische bijwerkingen. Fataal Guillain-Barré-syndroom is gemeld in klinische onderzoeken. Er werden ook op myasthenia gravis lijkende symptomen gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten kunnen spierzwakte vertonen. Er kan ook sensorische neuropathie optreden. Onverklaarbare motorische neuropathie, spierzwakte of sensorische neuropathie die langer dan 4 dagen aanhoudt, moeten worden geëvalueerd, en niet-inflammatoire oorzaken zoals ziekteprogressie, infecties, metabole syndromen en comediatie, moeten worden uitgesloten. Bij patiënten met matige (graad 2) (motorische met of zonder sensorische) neuropathie die waarschijnlijk in verband staan met ipilimumab, moet de geplande dosis worden uitgesteld. Wanneer de neurologische symptomen weer baseline bereikt hebben, kan de patiënt ipilimumab hervatten (zie rubriek 4.2).

Ipilimumab moet definitief worden gestaakt bij patiënten met ernstige (graad 3 of 4) sensorische neuropathie die vermoedelijk in verband staat met ipilimumab (zie rubriek 4.2). De patiënten moeten worden behandeld volgens de lokale richtlijnen voor het behandelen van sensorische neuropathie, en toediening van intraveneuze corticosteroïden (bv. methylprednisolon 2 mg/kg/dag) dient onmiddellijk te worden gestart.

Progressieve tekenen van motorische neuropathie moeten als immuungerelateerd worden beschouwd en als dusdanig worden behandeld. Ipilimumab moet permanent worden stopgezet bij patiënten met ernstige (graad 3 of 4) motorische neuropathie, ongeacht de oorzaak (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathie

Ipilimumab kan ontsteking van de organen van het endocriene systeem veroorzaken, zich uitend als hypofysitis, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie en hypothyroïdie (zie rubriek 4.8) en patiënten kunnen niet-specifieke symptomen hebben die op andere oorzaken lijken zoals hersenmetastase of onderliggende ziekte. De meest voorkomende klinische presentatie bestaat uit hoofdpijn en vermoeidheid. De symptomen kunnen ook bestaan uit defecten in het gezichtsveld, gedragsveranderingen, verstoorde elektrolytenbalans en hypotensie. Adrenale crisis als oorzaak van de symptomen van de patiënt moet worden uitgesloten. Klinische ervaring met aan ipilimumab-geassocieerde endocrinopathie is beperkt.

Bij patiënten die ipilimumab 3 mg/kg kregen als monotherapie in MDX010-20, bedroeg de tijd tot de eerste symptomen van matige tot zeer ernstige (graad 2-4) immuungerelateerde endocrinopathie 7 tot bijna 20 weken, gerekend vanaf de start van de behandeling. Immuungerelateerde endocrinopathie waargenomen in klinische onderzoeken kon over het algemeen onder controle worden gekregen met immuunonderdrukkende therapie en hormoonvervangende therapie.

Bij tekenen van een adrenale crisis zoals ernstige dehydratie, hypotensie of shock, is onmiddellijke toediening van intraveneuze corticosteroïden met mineralocorticoïde activiteit aanbevolen; de patiënt moet ook worden nagekeken op de aanwezigheid van sepsis of infecties. Bij tekenen van bijnierinsufficiëntie, zonder adrenale crisis, moeten verdere onderzoeken, waaronder laboratoriumonderzoek en beeldvorming, worden overwogen. Evaluatie van de laboratoriumresultaten voor beoordeling van de endocriene functie kan worden uitgevoerd voordat de behandeling met corticosteroïden wordt gestart. Als de beeldvorming van de hypofyse of de laboratoriumtests van de endocriene functie abnormaal zijn, dan wordt een korte kuur met hoog gedoseerde corticosteroïden (bv. dexamethason 4 mg elke 6 uur of equivalent) aanbevolen als behandeling voor de ontsteking van de aangetaste klier en moet de geplande dosis ipilimumab worden uitgesteld (zie rubriek 4.2). Momenteel is niet bekend of de behandeling met corticosteroïden de klierfunctie herstelt. Ook moet een geschikte hormoonvervanging worden gestart. Langdurige hormoonvervanging kan nodig zijn.

Zodra de symptomen of de laboratoriumafwijkingen onder controle zijn en een algemene verbetering bij de patiënt merkbaar is, kan de behandeling met ipilimumab worden hervat en dient op basis van klinisch oordeel begonnen te worden met het afbouwen van de corticosteroïden. Het afbouwen moet gebeuren gedurende een periode van minstens 1 maand.

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende bijkomende bijwerkingen die vermoedelijk immuungerelateerd zijn, werden gemeld bij patiënten die met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie werden behandeld in MDX010-20: uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase en glomerulonefritis. Verder werden ook iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-orgaanfalen en pneumonitis gemeld bij patiënten die met ipilimumab 3 mg/kg + gp100 peptidevaccin werden behandeld in MDX010-20 (zie rubriek 4.8).

Wanneer deze reacties ernstig zijn (graad 3 of 4), kunnen onmiddellijke behandeling met systemisch hoog gedoseerde corticosteroiden en stopzetting van ipilimumab nodig zijn (zie rubriek 4.2). Voor aan ipilimumab gerelateerde uveïtis, iritis of episcleritis, moeten lokale corticosteroïde-oogdruppels worden overwogen indien medisch geïndiceerd.

Speciale populaties

Patiënten met oculair melanoom, primair CNS melanoom en actieve hersenmetastasen, werden uitgesloten van het klinische hoofdonderzoek (zie rubriek 5.1).

Infusiereactie

Er waren geïsoleerde meldingen van ernstige infusiereacties in klinische onderzoeken. In geval van een ernstige infusiereactie moet de infusie met ipilimumab worden gestaakt en moet geschikte medische behandeling worden toegediend. Patiënten met milde of matige infusiereactie mogen onder nauw toezicht ipilimumab toegediend krijgen. Premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen.

Patiënten met auto-immuunziekte

Patiënten met auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis (anders dan vitiligo en adequaat gecontroleerde endocriene afwijkingen zoals hypothyroïdie), inclusief diegenen die systemische immuunonderdrukkende behandeling nodig hebben voor pre-existerende actieve auto-immuunziekte of ter voorkoming van orgaantransplantatieafstoting, werden niet geëvalueerd in klinische onderzoeken. Ipilimumab is een T-cel-potentiator die de immuunrespons mogelijk maakt (zie rubriek 5.1) en die immuunonderdrukkende therapie kan verstoren, met als gevolg een exacerbatie van de onderliggende ziekte of een verhoogd risico op afstoting van het transplantaat. Ipilimumab moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten waarbij verdere immuunactivering mogelijk onmiddellijk levensbedreigend kan worden. Bij andere patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte moet ipilimumab met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige baten-risico analyse per individuele patiënt.

Patiënten op een natriumarm dieet

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,30 mg) natrium. Dit dient in overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten op een natriumarm dieet.

Gelijktijdige toediening met vemurafenib

In een fase 1-onderzoek werden asymptomatische graad 3-verhogingen van transaminasen (ALAT/ASAT > 5 × ULN) en bilirubine (totaal bilirubine > 3 × ULN) gemeld bij gelijktijdige toediening van ipilimumab (3 mg/kg) en vemurafenib (960 mg tweemaal daags of 720 mg tweemaal daags). Op basis van deze voorlopige data wordt het gelijktijdig gebruik van ipilimumab en vemurafenib niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ipilimumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat niet gemetaboliseerd wordt door cytochroom-P450-enzymen (CYP) noch door andere geneesmiddelen metaboliserende enzymen.

Een geneesmiddelinteractieonderzoek van ipilimumab toegediend alleen en in combinatie met chemotherapie (dacarbazine of paclitaxel/carboplatine) is uitgevoerd waarbij de interactie is beoordeeld met CYP-isozymen (in het bijzonder CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 en CYP3A4) bij patiënten met melanoom in een gevorderd stadium die nog niet behandeld zijn. Er is geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie waargenomen tussen ipilimumab en paclitaxel/carboplatine, dacarbazine of het metaboliet daarvan, 5-aminoimidazol-4-carboxamine (AIC).

Andere vormen van interactie

Corticosteroïden

Het gebruik van systemische corticosteroïden voordat met ipilimumab wordt gestart, moet worden vermeden want ze kunnen de farmacodynamische activiteit en doeltreffendheid van ipilimumab verstoren. Systemische corticosteroïden of andere immuunonderdrukkende middelen kunnen echter worden gebruikt na start van de behandeling met ipilimumab voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen. Het gebruik van systemische corticosteroïden na start van de behandeling met ipilimumab lijkt de doeltreffendheid van ipilimumab niet te verstoren.

Antistollingsmiddelen

Het is bekend dat het gebruik van antistollingsmiddelen het risico op gastro-intestinale bloeding kan verhogen. Aangezien gastro-intestinale bloeding een bijwerking is van ipilimumab (zie rubriek 4.8), dienen patiënten die aanvullende antistolling nodig hebben nauwkeurig te worden gemonitord.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ipilimumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Humaan IgG1 passeert de placenta. Het mogelijke risico van de behandeling voor de foetus in ontwikkeling is onbekend. YERVOY is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vruchtbare vrouwen die geen doeltreffende anticonceptie toepassen, tenzij het klinisch voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Ipilimumab is gevonden in een erg lage concentratie in melk van cynomolgus apen die behandeld werden tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of ipilimumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uitscheiding van IgG's in de moedermelk is in het algemeen beperkt en IgG's hebben een lage orale biologische beschikbaarheid. Het is niet te verwachten dat er significante systemische blootstelling van het kind is en er worden geen effecten op de borstgevoede baby's of kinderen voorzien. Vanwege de kans op bijwerkingen bij borstgevoede kinderen, moet er echter een beslissing worden genomen of de borstvoeding moet worden gestopt of om de YERVOY behandeling te stoppen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind moet worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling met YERVOY voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies voor het evalueren van het effect van ipilimumab op de vruchtbaarheid uitgevoerd. Het effect van ipilimumab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is dus onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

YERVOY heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Omdat vermoeidheid een van de mogelijke bijwerkingen is (zie rubriek 4.8), moet patiënten worden geadviseerd voorzichtigheid te betrachten bij het autorijden of bij het bedienen van machines tot ze er zeker van zijn dat ipilimumab bij hen geen negatief effect heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ipilimumab is toegediend aan ongeveer 10.000 patiënten in een klinisch programma voor het evalueren van het gebruik met verschillende doses en verschillende tumortypes. Tenzij anders aangeduid, wijzen de onderstaande gegevens op blootstelling aan ipilimumab in een dosis van 3 mg/kg in klinische onderzoeken naar melanoom. In het fase 3-onderzoek MDX010-20, (zie rubriek 5.1) kregen de patiënten een mediaan aantal van 4 doses (spreidingsbreedte van 1-4).

Ipilimumab wordt het meest geassocieerd met bijwerkingen als gevolg van een verhoogde of overmatige immuunactiviteit. De meeste van deze bijwerkingen, ook de ernstige bijwerkingen, verdwenen na aanvang van de geschikte medische behandeling of stopzetting van ipilimumab (zie rubriek 4.4 voor het omgaan met immuungerelateerde bijwerkingen).

Bij patiënten die in MDX010-20 3 mg/kg ipilimumab als monotherapie kregen, waren de meest gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$ van de patiënten) diarree, huiduitslag, pruritus, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verminderde eetlust en buikpijn. De meerderheid was mild tot matig van aard (graad 1 or 2). De behandeling met ipilimumab werd wegens bijwerkingen stopgezet bij 10 % van de patiënten.

Overzichtstabel van bijwerkingen

Bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten met melanoom in een gevorderd stadium die met ipilimumab 3 mg/kg werden behandeld in klinische onderzoeken (n= 767), staan in tabel 2.

Deze bijwerkingen worden weergegeven op systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke categorie worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De aantallen immuungerelateerde bijwerkingen bij HLA-A2*0201-positieve patiënten die ipilimumab kregen in MDX010-20, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen bij patiënten in het gehele klinische programma.

Het veiligheidsprofiel van ipilimumab 3 mg/kg bij patiënten die nog geen chemotherapie hebben ondergaan, gepooled over fase 2 en fase 3 klinisch onderzoek (N= 75; behandeld) en in patiënten die nog geen behandeling hebben ondergaan in een retrospectieve observationele studie (N= 120), was vergelijkbaar aan het veiligheidsprofiel bij al eerder behandeld melanoom in een gevorderd stadium.

| Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met melanoom in een gevorderd stadium die behandeld werden met ipilimumab 3 mg/kg (n= 767)^a | |
|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | |
| Soms | sepsis ^b , septische shock ^b , -urine­weginfectie, luchtweginfectie |
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | |
| Vaak | tumorpijn |
| Soms | paraneoplastisch syndroom |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | |
| Vaak | anemie, lymfopenie |
| Soms | hemolytische anemie ^b , trombocytopenie, eosinofilie, neutropenie |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Soms | overgevoeligheid |
| Zeer zelden | anafylactische reactie |

| | |
|--|--|
| Endocriene aandoeningen | |
| Vaak | hypopituitarisme (inclusief hypofysitis) ^c , hypothyroïdie ^c |
| Soms | bijnierinsufficiëntie ^c , hyperthyroïdie ^c , hypogonadisme |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Zeer vaak | verminderde eetlust |
| Vaak | dehydratie, hypokaliëmie |
| Soms | hyponatriëmie, alkalose, hypofosfatemie, tumorlysisyndroom |
| Psychische stoornissen | |
| Vaak | verwarde toestand |
| Soms | psychische toestandsveranderingen, depressie, verminderd libido |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Vaak | perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn, lethargie |
| Soms | Guillain-Barré-syndroom ^{b,c} , meningitis (aseptisch), syncope, hersenzenuwneuropathie, hersenoedeem, perifere neuropathie, ataxie, tremor, myoclonus, dysartrie |
| Oogaandoeningen | |
| Vaak | wazigzien, oogpijn |
| Soms | uveïtis ^c , glasvochtbloeding, iritis ^c , scherpzien gereduceerd, vreemd lichaamsgevoel in ogen, conjunctivitis |
| Hartaandoeningen | |
| Soms | aritmie, atriale fibrillatie |
| Bloedvataandoeningen | |
| Vaak | hypotensie, overmatig blozen, opvlieger |
| Soms | vasculitis, angiopathie ^b , perifere ischemie, orthostatische hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Vaak | dyspnoea, hoesten |
| Soms | respiratoir falen, acuut ademhalingsnoodsyndroom ^b , longinfiltraat, pulmonaal oedeem, pneumonitis, allergische rhinitis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | diarree ^c , braken, nausea |
| Vaak | gastro-intestinale bloeding, colitis ^{b,c} , constipatie, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale pijn |
| Soms | gastro-intestinale perforatie ^{b,c} , dikke darmperforatie ^{b,c} , intestinale perforatie ^{b,c} , peritonitis ^b , gastro-enteritis, diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, maagulcus, dikke darmulcus, oesofagitis, ileus ^d |
| Lever- en galaandoeningen | |
| Vaak | leverfunctie afwijkend |
| Soms | leverfalen ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalie, geelzucht |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Zeer vaak | huiduitslag ^c , pruritus ^c |
| Vaak | dermatitis, erytheem, vitiligo, urticaria, alopecia, nachtzweet, droge huid |
| Soms | toxische epidermale necrolyse ^{b,c} , leukocytoclastische vasculitis, huidexfoliatie |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | |
| Vaak | artralgie, myalgie, skeletspierstelselpijn, spierspasmen |
| Soms | polymyalgia rheumatica, artritis |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Soms | nierfalen ^b , glomerulonefritis ^c , niertubulus acidose |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| Soms | amenorroe |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Zeer vaak | vermoeidheid, injectieplaatsreactie, pyrexie |
| Vaak | koude rillingen, asthenie, oedeem, pijn |

| | |
|--------------------|--|
| Soms | falen van meerdere organen ^{b,c} , infusie gerelateerde reactie |
| Onderzoeken | |
| Vaak | alanine-aminotransferase verhoogd ^c , aspartaataminotransferase verhoogd ^c , bloed bilirubine verhoogd, gewicht verlaagd |
| Soms | bloedcreatinine verhoogd, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, bloed cortisol verlaagd, bloed corticotrofine verlaagd, lipase verhoogd ^c , bloed amylase verhoogd ^c , bloed testosteron verlaagd |

- a Frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van 9 klinische onderzoeken die ipilimumab 3 mg/kg dosis bij melanoom onderzoeken.
- b Waaronder fatale afloop.
- c Aanvullende informatie over deze mogelijke inflammatoire bijwerkingen wordt verstrekt in 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' en rubriek 4.4. De in deze rubrieken weergegeven gegevens zijn hoofdzakelijk een afspiegeling van de ervaringen uit een fase 3-onderzoek, namelijk MDX010-20.
- d Gerapporteerd in recente onderzoeken buiten de voltooide klinische onderzoeken bij melanoom.

Bijkomende bijwerkingen die niet vermeld worden in tabel 2 werden gerapporteerd bij patiënten die andere doses (lager of hoger dan 3 mg/kg) ipilimumab kregen in klinische onderzoeken bij melanoom. Deze bijkomende bijwerkingen traden op met een frequentie van < 1% tenzij anders vermeld: meningisme, myocarditis, pericardeffusie, cardiomyopathie, auto-immunhepatitis, erythema multiforme, erythema nodosum, haarkleurveranderingen, nefritis autoimmuun, auto-immune pancreatitis, op myasthenia gravis lijkende symptomen, spierzwakte, auto-immune thyreoïditis, hyperpituitarisme, secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, hypoparathyroïdie, thyreoïditis, systemische ontstekingsreactiesyndroom, influenza-achtige ziekte (4%), slijmvliesontsteking, infectieuze peritonitis, episcleritis, blefaritis, oogoeedeem, scleritis, temporale arteritis, fenomeen van Raynaud, proctitis, palmoplantaire erythrodysesthesiessyndroom, eczeem, psoriasis, cytokinenvrijgavesyndroom, sarcoïdose, hematurie, proteïnurie, bloedalkalinefosfatase verhoogd (4%), gamma-glutamyltransferase verhoogd, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd, bloed gonadotrofine verlaagd, thyroxine verlaagd, antinucleaire antistof positief, bloedprolactine abnormaal, hypocalciemie, leukopenie, polycytemie, lymfocytose, polymyositis, oculaire myositis, myositis, neurosensorische hypoacusis en auto-immune centrale neuropathie (encefalitis).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Behalve waar aangegeven, zijn de gegevens voor de volgende geselecteerde bijwerkingen gebaseerd op patiënten die ofwel ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie (n= 131) ofwel ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met gp100 (n= 380) kregen in een fase 3-onderzoek bij (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium (MDX010-20, zie rubriek 5.1). De richtlijnen voor het omgaan met deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

Immuungerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen. Overlijden door gastro-intestinale perforatie werd gemeld bij <1% van de patiënten die ipilimumab 3 mg/kg kregen in combinatie met gp100.

In de groep met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie werden diarree en colitis, van ongeacht welke graad van ernst, gerapporteerd bij respectievelijk 27% en 8%. De frequentie van ernstige (graad 3 of 4) diarree en ernstige (graad 3 of 4) colitis was elk 5%. De mediane tijd tot de eerste symptomen van ernstige of fatale (graad 3 tot 5) immuungerelateerde gastro-intestinale bijwerkingen was 8 weken (spreidingsbreedte van 5 tot 13 weken), gerekend vanaf de start van de behandeling. Met de voor het protocol specifieke behandelrichtlijnen trad in de meeste gevallen (90%) een vermindering van de toxiciteit op (gedefinieerd als verbetering tot licht [graad 1] of minder, of tot de graad van ernst bij baseline) met een mediane tijd vanaf de eerste symptomen tot vermindering van toxiciteit van 4 weken (spreidingsbreedte van 0,6 tot 22 weken). In klinische onderzoeken werd immuungerelateerde colitis geassocieerd met tekenen van ontsteking van het slijmvlies, met of zonder ulceraties, en lymfocyttaire en neutrofiele infiltratie.

Immuungerelateerde levertoxiciteit

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde levertoxiciteit. Fataal leverfalen werd gemeld bij < 1% van de patiënten die ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie kregen.

Verhoogde ASAT en ALAT, van ongeacht welke graad van ernst, werden gerapporteerd bij respectievelijk 1% en 2% van de patiënten. Er waren geen meldingen van ernstige (graad 3 of 4) verhoging van ASAT of ALAT. De tijd tot de eerste symptomen van matige tot ernstige of fatale (graad 2 tot 5) immuungerelateerde levertoxiciteit varieerde van 3 tot 9 weken, gerekend vanaf de start van de behandeling. Met protocol-gespecificeerde behandelrichtlijnen varieerde de tijd tot vermindering van toxiciteit van 0,7 tot 2 weken. In klinische onderzoeken vertoonden leverbiopten van patiënten met immuungerelateerde levertoxiciteit tekenen van acute ontsteking (neutrofielen, lymfocyten en macrofagen).

Bij patiënten die ipilimumab ontvingen in een hoger dan aanbevolen dosis in combinatie met dacarbazine trad vaker immuungerelateerde levertoxiciteit op dan bij patiënten die ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie kregen.

Immuungerelateerde bijwerkingen van de huid

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige bijwerkingen van de huid die immuungerelateerd kan zijn. Fatale toxische epidermale necrolyse werd gerapporteerd bij < 1% van de patiënten die ipilimumab in combinatie met gp100 kregen (zie rubriek 5.1).

In de groep met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie werden huiduitslag en pruritus, van ongeacht welke graad van ernst, elk bij 26% van de patiënten gemeld. Door ipilimumab geïnduceerde huiduitslag en pruritus waren overwegend mild (graad 1) of matig (graad 2) van aard en responsief op de symptomatische behandeling. De mediane tijd tot de eerste symptomen van matige tot ernstige of fatale (graad 2 tot 5) bijwerkingen van de huid bedroeg 3 weken, gerekend vanaf de start van de behandeling (spreidingsbreedte van 0,9 tot 16 weken). Met protocol-gespecificeerde behandelrichtlijnen trad een vermindering van de bijwerking op in de meeste gevallen (87%), met een mediane tijd vanaf de eerste symptomen tot vermindering van 5 weken (spreidingsbreedte van 0,6 tot 29 weken).

Immuungerelateerde neurologische bijwerkingen

Ipilimumab is geassocieerd met ernstige immuungerelateerde neurologische bijwerkingen. Bij < 1% van de patiënten die ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met gp100 kregen, werd fataal Guillain-Barré-syndroom gemeld. Op myasthenia gravis lijkende symptomen werden ook gemeld bij < 1% van de patiënten die in klinische onderzoeken hogere doses ipilimumab kregen.

Immuungerelateerde endocrinopathie

In de groep met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie werd hypopituïtarisme van ongeacht welke graad van ernst gemeld bij 4% van de patiënten. Bijnierinsufficiëntie, hyperthyroïdie en hypothyroïdie van ongeacht welke graad van ernst werden elk bij 2% van de patiënten gemeld. De frequentie van ernstige (graad 3 of 4) hypopituïtarisme werd gemeld bij 3% van de patiënten. Er waren geen meldingen van ernstige of zeer ernstige (graad 3 of 4) bijnierinsufficiëntie, hyperthyroïdie of hypothyroïdie. De tijd tot de eerste symptomen van matige tot zeer ernstige (graad 2 tot 4) immuungerelateerde endocrinopathie varieerde van 7 tot bijna 20 weken, gerekend vanaf de start van de behandeling. Immuungerelateerde endocrinopathie waargenomen in klinische onderzoeken kon over het algemeen onder controle worden gekregen met hormoonvervangende therapie.

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende bijkomende bijwerkingen die vermoedelijk immuungerelateerd zijn, werden gemeld bij < 2% van de patiënten die met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie werden behandeld: uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase en glomerulonefritis. Verder werden ook iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-orgaanfalen en pneumonitis gemeld bij patiënten die met ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met gp100 peptidevaccin werden behandeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De maximaal te verdragen dosis van ipilimumab is niet vastgesteld. In klinische onderzoeken kregen de patiënten tot 20 mg/kg zonder duidelijke toxische effecten.

In gevallen van overdosering moeten patiënten nauwkeurig worden gemonitord op klachten en symptomen van bijwerkingen, en moet een geschikte symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen
ATC-code: L01XC11.

Werkingsmechanisme

Cytotoxische T-lymphocyt antigeen-4 (CTLA-4) is een negatieve regulator van T-celactivering. Ipilimumab is een T-cel-stimulator dat specifiek het remmend signaal van CTLA-4 blokkeert, wat leidt tot T-celactivering, proliferatie en lymfocytinfiltratie in tumoren, met tumorcel dood als gevolg. Het werkingsmechanisme van ipilimumab is indirect, via versterking van de T-celgebonden immuunrespons.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met melanoom die ipilimumab kregen, nam het gemiddelde absolute aantal lymfocyten (ALC) in perifere bloed toe tijdens de hele inductieperiode. In fase 2- onderzoeken was deze toename afhankelijk van de dosis. In MDX010-20 (zie rubriek 5.1) met ipilimumab in een dosis van 3 mg/kg met of zonder gp100 nam de ALC toe tijdens de hele inductieperiode, maar er werd geen verandering van betekenis in ALC waargenomen in de controlegroep met patiënten die alleen een experimenteel gp100-peptidevaccin kregen.

In perifere bloed van patiënten met melanoom werd een gemiddelde stijging in het percentage geactiveerde HLA-DR+ CD4+ en CD8+ T-cellen waargenomen na behandeling met ipilimumab, wat consistent is met het werkingsmechanisme. Ook werd een gemiddelde stijging van het percentage centrale geheugen (CCR7+ CD45RA-) CD4+ en CD8+ T-cellen en een kleinere, maar significante gemiddelde stijging van het percentage (CCR7- CD45RA-) effector geheugen CD8+ T-cellen waargenomen na behandeling met ipilimumab.

Immunogeniciteit

Minder dan 2% van de patiënten met melanoom in een gevorderd stadium die ipilimumab kregen in klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken, ontwikkelden antilichamen tegen ipilimumab. Geen van de patiënten had infusiegerelateerde of peri-infusionale overgevoeligheid of anafylactische reacties. Er werden geen neutraliserende antilichamen tegen ipilimumab ontdekt. Over het algemeen werd geen duidelijk verband waargenomen tussen ontwikkeling van antilichamen en bijwerkingen.

Klinische onderzoeken

Overall survival (OS) voordeel van ipilimumab in de aanbevolen dosis van 3 mg/kg bij patiënten die eerder reeds werden behandeld voor (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium, werd aangetoond in een fase 3-onderzoek (MDX010-20). Patiënten met oculair melanoom,

primair CNS melanoom, actieve hersenmetastasen, humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B en hepatitis C werden uitgesloten van het klinische hoofdonderzoek. Patiënten met ECOG performance status > 1 en mucosaal melanoom werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Patiënten zonder levermetastasen met ASAT > 2,5 x ULN als baseline, patiënten met levermetastasen met ASAT > 5 x ULN als baseline en patiënten met totaal bilirubine \geq 3 x ULN als baseline, werden ook uitgesloten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, zie ook rubriek 4.4.

MDX010-20

Een dubbelblind fase 3-onderzoek includeerde patiënten met (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium die reeds eerder waren behandeld met regimes die een of meer van de volgende middelen bevatten: IL-2, dacarbazine, temozolomide, fotemustine of carboplatine. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 3:1:1 waarin men ipilimumab 3 mg/kg + een experimenteel gp100-peptidevaccin (gp100), ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie of alleen gp100 kreeg. Alle patiënten waren HLA-A2*0201 positief; dit type HLA ondersteunt de immuunpresentatie van gp100. De patiënten werden geïncludeerd ongeacht hun baseline BRAF-mutatiestatus. De patiënten kregen ipilimumab elke 3 weken gedurende 4 doses indien ze die konden verdragen (inductietherapie). Patiënten met een duidelijke verhoging van de tumorlast vóór voltooiing van de inductieperiode zetten de inductietherapie voort indien ze die konden verdragen en een adequate performance status hadden. De beoordeling van tumorrespons op ipilimumab werd uitgevoerd op ongeveer Week 12, na voltooiing van de inductietherapie.

Verdere behandeling met ipilimumab (herbehandeling) werd aangeboden aan patiënten die PD hadden na initiële klinische respons (PR of CR) of na SD (volgens de gemodificeerde criteria van de WHO) > 3 maanden na de laatste tumorbeoordeling. Het primaire eindpunt was OS in de groep ipilimumab + gp100 vs. de groep met gp100. De belangrijkste secundaire eindpunten waren OS in de groep met ipilimumab + gp100 vs. de groep met ipilimumab als monotherapie en in de groep met ipilimumab als monotherapie vs. de groep met gp100.

Een totaal van 676 patiënten werd gerandomiseerd: 137 in de groep met ipilimumab als monotherapie, 403 in de groep met ipilimumab + gp100 en 136 in de groep met alleen gp100. De meerderheid kreeg alle 4 doses tijdens de inductie. Tweeëndertig patiënten kregen herbehandeling: 8 in de groep met ipilimumab als monotherapie, 23 in de groep met ipilimumab + gp100 en 1 in de groep met gp100. De duur van de follow-up was tot 55 maanden. De baselinekenmerken waren evenwichtig verdeeld over alle groepen. De mediane leeftijd was 57 jaar. De meerderheid (71-73%) van de patiënten was in ziektestadium M1c en 37-40% van de patiënten had verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) bij baseline. Een totaal aantal van 77 patiënten had een voorgeschiedenis van eerder behandelde hersenmetastasen.

De ipilimumab -houdende regimes vertoonden een statistisch significant voordeel voor wat betreft OS ten opzichte van de controlegroep met gp100. De hazard ratio (HR) voor vergelijking van OS tussen ipilimumab als monotherapie en gp100 was 0,66 (95% CI: 0,51; 0,87; p = 0,0026).

Bij de subgroepanalyse was het waargenomen OS voordeel consistent binnen de meeste subgroepen van patiënten (M [Metastasen]-stadium, al dan niet behandeld met interleukine-2, baseline LDH, leeftijd, geslacht en het type en aantal voorgaande behandelingen). De gegevens die een OS voordeel van ipilimumab behandeling ondersteunden bij vrouwen ouder dan 50 jaar waren echter beperkt. De werkzaamheid van ipilimumab voor vrouwen ouder dan 50 jaar is daarom onzeker. Er kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden vanuit deze gegevens aangezien de analyse van de subgroepen maar kleine aantallen patiënten bevatte.

Mediane en geschatte percentages van OS na 1 jaar en na 2 jaar worden weergegeven in tabel 3.

| Tabel 3: Totale overleving in MDX010-20 | | | |
|--|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | Ipilimumab 3 mg/kg n=137 | gp100 ^a n=136 |
| Mediaan | Maanden (95% CI) | 10 maanden (8,0; 13,8) | 6 maanden (5,5; 8,7) |
| OS na 1 jaar | % (95% CI) | 46% (37,0; 54,1) | 25% (18,1; 32,9) |
| OS na 2 jaar | % (95% CI) | 24% (16,0; 31,5) | 14% (8,0; 20,0) |

^a gp100-peptidevaccin is een experimentele controle.

In de groep met ipilimumab 3 mg/kg als monotherapie was de mediane OS respectievelijk 22 maanden en 8 maanden voor patiënten met SD en patiënten met PD. Op het tijdstip van deze analyse waren de medianen voor patiënten met CR of PR nog niet bereikt.

Bij patiënten die herbehandeling nodig hadden, was de BORR 38% (3/8 patiënten) in de groep met YERVOY als monotherapie en 0% in de groep met gp100. De disease control rate (DCR) (gedefinieerd als CR+PR+SD) was respectievelijk 75% (6/8 patiënten) en 0%. Vanwege het beperkte aantal patiënten in deze analyses kan er geen definitieve conclusie worden getrokken met betrekking tot de werkzaamheid van ipilimumab herbehandeling.

De ontwikkeling of de handhaving van klinische activiteit na de behandeling met ipilimumab was vergelijkbaar, met of zonder het gebruik van systemische corticosteroiden.

Andere onderzoeken

OS van ipilimumab 3 mg/kg monotherapie bij patiënten die nog geen chemotherapie hebben ondergaan, gepooled over fase 2 en fase 3 klinisch onderzoek (N= 78; gerandomiseerd) en in patiënten die nog geen behandeling hebben ondergaan in twee retrospectieve observationele studies (N= 120 en N= 61) waren over het algemeen consistent. De geschatte 1-jaar overlevingsfrequenties waren 59,5% (95% CI: 50,1 - 67,8) en 49,3% (95% CI: 35,6 - 61,6) in de twee retrospectieve observationele onderzoeken. De geschatte 1-jaar- en 2-jaar- overlevingsfrequenties bij patiënten die nog geen chemotherapie hebben ondergaan (N= 78) gepooled over fase 2 en fase 3 klinisch onderzoek waren respectievelijk 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6) en 32% (95% CI: 20,7- 42,9).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ipilimumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van melanoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ipilimumab werd bestudeerd bij 785 patiënten met melanoom in een gevorderd stadium die inductiedoses kregen variërend van 0,3 tot 10 mg/kg, elke drie weken toegediend gedurende 4 doses. C_{max} , C_{min} en AUC van ipilimumab bleken proportioneel te zijn met de dosis binnen het onderzochte dosisbereik. Na herhaalde toediening van ipilimumab elke 3 weken bleek de klaring niet te variëren met de tijd en werd een minimale systemische accumulatie waargenomen aan de hand van een accumulatie-index van 1,5 of lager. Ipilimumab steady-state werd bereikt met de derde dosis. Op basis van de populatie farmacokinetische analyse, werden de volgende gemiddelde (procentcoëfficiëntvariatie) parameters van ipilimumab verkregen: terminale halfwaardetijd van 15,4 dagen (34,4%); systemische klaring van 16,8 ml/u (38,1%); en distributievolume in steady-state van 7,47 l (10,1%). De gemiddelde (procentcoëfficiëntvariatie) ipilimumab C_{min} die werd bereikt in een steady-state met een inductieregime van 3 mg/kg, was 19,4 µg/ml (74,6%).

De klaring van ipilimumab steeg met een hoger lichaamsgewicht en met hogere baseline LDH; er is echter geen dosisaanpassing nodig voor verhoogde LDH of lichaamsgewicht na toediening op basis van mg/kg. De klaring werd niet beïnvloed door leeftijd (spreidingsbreedte -23-88 jaar), geslacht, gelijktijdig gebruik van budesonide of dacarbazine, performance status, HLA-A2*0201-status, milde

leverstoornissen, nierstoornissen, immunogeniciteit en voorafgaande kankerbehandeling. Het effect van ras werd niet onderzocht omdat er niet voldoende gegevens zijn in niet-Kaukasische etnische groepen. Er werden geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van ipilimumab te evalueren bij pediatrische patiënten of bij patiënten met lever- of nierstoornissen.

Op basis van een blootstelling-reactie analyse bij 497 patiënten met melanoom in een gevorderd stadium was de OS onafhankelijk van voorafgaande systemische kankerbehandeling en nam toe met hogere ipilimumab $C_{\min ss}$ plasmaconcentraties.

Nierfunctiestoornissen

Uit de populatiefarmacokinetische analyse van data uit klinische onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerd melanoom bleken reeds bestaande lichte en matige nierfunctiestoornissen geen invloed te hebben op de klaring van ipilimumab. Er zijn beperkte klinische en farmacokinetische data bij reeds bestaande ernstige nierfunctiestoornissen; de mogelijke noodzaak voor dosisaanpassing kan niet worden bepaald.

Leverfunctiestoornissen

Uit de populatiefarmacokinetische analyse van data uit klinische onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerd melanoom bleken reeds bestaande lichte en matige leverfunctiestoornissen geen invloed te hebben op de klaring van ipilimumab. Er zijn beperkte klinische en farmacokinetische data bij reeds bestaande matige leverfunctiestoornissen; de mogelijke noodzaak voor dosisaanpassing kan niet worden bepaald. Er waren geen patiënten met reeds bestaande ernstige leverfunctiestoornissen geïdentificeerd in klinische onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In toxicologische studies met herhaalde intraveneuze doses bij apen werd ipilimumab over het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen waarbij het immuunsysteem een rol speelt werden infrequent waargenomen (~3%) en bestonden uit colitis (wat tot één enkel sterfgeval leidde), dermatitis en infusiereactie (mogelijk te wijten aan acute cytokinerelease door een hoge injectiesnelheid). Een vermindering in het gewicht van de schildklier en testes werd waargenomen in één onderzoek zonder dat er histopathologische bevindingen waren; de klinische relevantie van de bevinding is onbekend.

De effecten van ipilimumab op prenatale en postnatale ontwikkeling zijn onderzocht in een studie bij cynomolgus-ape. Zwangere apen kregen elke 3 weken ipilimumab toegediend vanaf het begin van organogenese in het eerste trimester tot aan de bevalling, bij blootstellingsspiegels (AUC) die gelijk of hoger waren vergeleken met de klinische dosering van 3 mg/kg ipilimumab. Er werden geen bijwerkingen op reproductie gerelateerd aan de behandeling waargenomen gedurende de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Vanaf het derde trimester ondervonden beide ipilimumab-groepen een hogere incidentie van abortus, doodgeboorte, premature bevalling (met corresponderend lager geboortegewicht), en zuigelingsterfte vergeleken met dieren uit de controlegroep; deze bevindingen waren dosisafhankelijk. Er werden tevens externe of viscerale ontwikkelingsafwijkingen gevonden in het urogenitale systeem bij 2 zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ipilimumab. Eén vrouwelijke zuigeling had unilaterale renale agenesie van de linkernier en de urineleider, en één mannelijke zuigeling had een plasbuis zonder opening met daarbij gepaard gaande urinaire obstructie en subcutaan scrotum oedeem. Het verband tussen deze malformaties en de behandeling is onduidelijk.

Er zijn geen studies uitgevoerd om de mutagene en carcinogene potentie van ipilimumab te onderzoeken.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tris-hydrochloride (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochloride)
Natriumchloride
Mannitol (E421)
Pentetinezuur (diethyleentriaminepenta-azijnzuur)
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Na openen:

Oplossing voor infusie: Vanuit een microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel na opening onmiddellijk worden geïnfuseerd of verdund en geïnfuseerd. De chemische en fysieke stabiliteit van het onverdunde en verdunde concentraat tijdens gebruik (tussen 1 en 4 mg/ml) werd aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en 2 tot 8°C. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de infusieoplossing (onverdund of verdund) worden bewaard gedurende 24 uur, hetzij in een koelkast (2°C tot 8°C) of op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml steriel concentraat in een injectieflacon (glas type I) met een stopper (omhuld butylrubber) en een flip-off sluiting (aluminium). Verpakkingsgrootte van 1.

40 ml steriel concentraat in een injectieflacon (glas type I) met een stopper (omhuld butylrubber) en een flip-off sluiting (aluminium). Verpakkingsgrootte van 1.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereiding moet uitgevoerd worden door opgeleid personeel overeenkomstig de Good Clinical Practice richtlijnen, vooral wat betreft asepsis.

Berekening van de dosis:

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is aangeduid in mg/kg. Op basis van de voorgeschreven dosis berekent u de totale toe te dienen dosis. Er kan meer dan één injectieflacon YERVOY-concentraat nodig zijn om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

- Elke 10 ml injectieflacon YERVOY-concentraat geeft 50 mg ipilimumab; elke 40 ml injectieflacon geeft 200 mg ipilimumab.
- De totale dosis ipilimumab in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg.
- Het volume YERVOY-concentraat om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 5 (de sterkte van het YERVOY-concentraat is 5 mg/ml).

Bereiding van de infusie:

Werk aseptisch bij het bereiden van de infusie. De infusie moet worden bereid in een laminaire flowkast of veiligheidskabinet met de standaard voorzorgsmaatregelen voor veilige hantering van intraveneuze middelen.

YERVOY kan worden gebruikt voor intraveneuze toediening hetzij:

- zonder verdunning, na overbrenging met een geschikte steriele injectiespuit in een infusiecontainer; hetzij
- na verdunning tot 5 maal het originele volume van het concentraat (tot 4 delen verdunner op 1 deel concentraat). De uiteindelijke concentratie moet tussen 1 en 4 mg/ml bedragen. Voor de verdunning van het YERVOY-concentraat, kunt u gebruikmaken van ofwel:
 - 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie; ofwel
 - 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie

STAP 1

- Laat het geschikte aantal injectieflacons YERVOY ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur staan.
- Controleer het YERVOY-concentraat op deeltjes of verkleuring. YERVOY-concentraat is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die (enkele) lichte deeltjes kan bevatten. Niet gebruiken indien een ongewoon aantal deeltjes of verkleuring aanwezig is.
- Zuig het vereiste volume YERVOY-concentraat op met een geschikte steriele injectiespuit.

STAP 2

- Breng het concentraat over in een steriele, vacuüm glazen fles of i.v.-zak (PVC of niet-PVC).
- Indien van toepassing, verdunnen met de vereiste hoeveelheid 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. De infusie zachtjes mengen door handmatig ronddraaien.

Toediening:

De infusie met YERVOY mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie. De infusie met YERVOY dient intraveneus gedurende een periode van 90 minuten te worden toegediend.

De infusie met YERVOY mag niet tegelijkertijd met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend. Gebruik een afzonderlijke infusielijn voor de infusie.

Gebruik een infusieset en een in-line steriel, niet-pyrogeen filter met lage proteïnebinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

De infusie met YERVOY is compatibel met:

- PVC-infusiesets
- Polyethersulfon (0,2 µm tot 1,2 µm) en nylon (0,2 µm) in-line filters

Spoel de lijn met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie aan het einde van de infusie.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(fEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Lonza Biologics, Inc
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal garanderen dat alle artsen waarvan verwacht wordt dat zij YERVOY voorschrijven, van de volgende documenten worden voorzien:

- Vraag & Antwoord document voor de Zorgverlener
- Patiëntenfolder inclusief Waarschuwingskaart

Hoofdpunten van het Vraag & Antwoord document voor de Zorgverlener (Q&A format):

- Korte introductie van ipilimumab (indicatie en het doel van het document).
- Lijst van belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen (irARs) en de symptomen, zoals beschreven in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC):
 - Ontsteking van het maagdarmkanaal, zoals colitis, die kan leiden tot darmperforatie
 - Ontsteking van de lever, zoals hepatitis, die kan leiden tot leverfalen
 - Ontsteking van de huid, die kan leiden tot ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse)
 - Ontsteking van de zenuwen, die kan leiden tot neuropathie
 - Ontsteking van het endocriene systeem, waaronder de bijnieren, hypofyse of schildklier
 - Ontsteking van de ogen
 - Andere gerelateerde irARs (bijv. pneumonitis, glomerulonefritis, multi-orgaan falen...)
 - Ernstige infusiereactie
- Informatie dat ipilimumab ernstige bijwerkingen kan veroorzaken in meerdere delen van het lichaam die levensbedreigend kunnen zijn en vroege interventie vereisen, zoals beschreven in de richtlijnen voor het bestrijden van immuungerelateerde bijwerkingen in rubriek 4.4 van de SPC.
- Noodzaak van het evalueren van leverfunctietests (LFT's), TSH en klachten/symptomen van irARs vóór elke behandeling.
- Follow-up van patiënten vanwege het late optreden van irARs (maanden na de behandeling).
- Helpen herinneren om de Patiëntenfolder te distribueren, en patiënten/mantelzorgers voor te lichten over symptomen van irARs en de noodzaak om deze onmiddellijk aan de arts te melden.

Hoofdpunten voor de Patiëntenfolder en Waarschuwingskaart:

- Korte introductie van ipilimumab, indicatie en het doel van het document.
- Informatie dat ipilimumab ernstige bijwerkingen kan veroorzaken in meerdere delen van het lichaam die levensbedreigend kunnen zijn en die onmiddellijk behandeld moeten worden.
- Verzoek om de arts vóór de behandeling in te lichten over alle medische aandoeningen.
- Beschrijving van de belangrijkste symptomen van irARs en de noodzaak om deze onmiddellijk aan hun behandelend arts te melden als symptomen ontstaan, aanblijven of verergeren.
 - Gastro-intestinaal: diarree, bloed in de ontlasting, buikpijn, misselijkheid of braken
 - Lever: geel worden van uw huid of uw oogwit
 - Huid: uitslag, blaren en/of vervellen, zweren in de mond
 - Oog: wazig zicht, zichtsveranderingen, oogpijn
 - Algemeen: koorts, hoofdpijn, vermoeid gevoel, duizeligheid of flauwvallen, donkere urine, bloeding, zwakte, gevoelloosheid in benen, armen of gezicht, gedragsveranderingen, zoals verminderd libido, geïrriteerd of vergeetachtig zijn
- De noodzaak om niet te proberen deze symptomen zelf te behandelen zonder eerst de zorgverlener te consulteren.
- Document met de weblink naar de Patiëntenbijsluiters op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.
- De noodzaak om de draagbare Patiënten Waarschuwingskaart in zakformaat te allen tijde bij zich te dragen om het bij alle medische bezoeken aan zorgverleners, die niet de voorschrijver zijn, te laten zien (bijv. eerstehulpverleners). De kaart herinnert patiënten aan de belangrijkste symptomen die onmiddellijk aan de arts/verpleegkundige moeten worden gemeld. Het bevat ook de mogelijkheid contactgegevens van de arts in te vullen en om andere artsen te informeren dat de patiënt wordt behandeld met ipilimumab.

De vergunninghouder zal over het format en inhoud van bovenstaande materialen overeenstemming bereiken met de Nationale Bevoegde Autoriteit voorafgaand aan het lanceren van het product in de lidstaat.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

| Beschrijving | Uiterste datum |
|---|------------------------|
| De vergunninghouder zal een gerandomiseerd vergelijkingsonderzoek uitvoeren van 3 mg/kg versus 10 mg/kg waarbij de werkzaamheid en veiligheid bij melanoom in gevorderd stadium wordt beoordeeld met een survival eindpunt, gebaseerd op een door de CHMP goedgekeurd protocol. | Eindrapport: 4Q2017 |

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YERVOY 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
ipilimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab.
Elke injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab.
Elke injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: tris-hydrochloride, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YERVOY 5 mg/ml steriel concentraat
ipilimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab.
Elke injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab.
Elke injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: tris-hydrochloride, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Steriel concentraat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

YERVOY 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie ipilimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is YERVOY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is YERVOY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

YERVOY bevat de werkzame stof ipilimumab, een eiwit dat uw afweersysteem helpt kankercellen aan te vallen en te vernietigen door uw afweercellen.

Ipilimumab wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van melanoom (een soort huidkanker) in een gevorderd stadium.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 "Inhoud van de verpakking en overige informatie". **Spreek met uw arts** als u niet zeker bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.
 - **ontsteking van de darmen (colitis)** die kan verergeren of overgaan in bloedingen of darmperforatie. Klachten en verschijnselen van colitis kunnen bestaan uit diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), een meer dan gebruikelijke toename van het aantal ontlasting, bloed in uw ontlasting of donkerkleurige ontlasting, pijn of een pijnlijk gevoel in uw maagstreek.
 - **ontsteking van de lever (hepatitis)** die kan leiden tot leverfalen. Klachten en verschijnselen van hepatitis kunnen bestaan uit geel worden van de ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechter zijde van uw maagstreek, vermoeidheid.

- **ontsteking van de huid** die kan leiden tot ernstige huidreactie (toxische epidermale necrolyse). Klachten en verschijnselen van ernstige huidreactie kunnen bestaan uit huiduitslag met of zonder jeuk, afschilferende huid, droge huid.
- **ontsteking van de zenuwen** die kan leiden tot verlamming. Verschijnselen van zenuwproblemen kunnen bestaan uit spierzwakte, gevoelloosheid of een tintelend gevoel in uw handen of voeten, bewustzijnsverlies of moeilijk wakker worden.
- **ontsteking van hormoonproducerende klieren** (in het bijzonder de hypofyse, bijnier en schildklier) die de werking van deze klieren zou kunnen beïnvloeden. Klachten en verschijnselen van niet goed werkende klieren kunnen bestaan uit hoofdpijnen, wazig zicht of dubbel zien, vermoeidheid, verminderd zin in seks, gedragsveranderingen.
- **ontsteking van de ogen.** Klachten en verschijnselen kunnen bestaan uit roodheid van de ogen, pijn in de ogen, problemen in het gezichtsvermogen of wazig zicht.

Vertel uw arts onmiddellijk als u deze verschijnselen krijgt of als ze erger worden. **Probeer uw verschijnselen niet met andere geneesmiddelen te behandelen.** Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven om ernstiger complicaties te voorkomen en uw verschijnselen te verlichten, de volgende dosis YERVOY uit te stellen of uw behandeling met YERVOY helemaal stopzetten. Let op: deze klachten en verschijnselen treden **soms later op** en kunnen weken of maanden na uw laatste dosis ontstaan. Voordat u de behandeling krijgt, zal uw arts uw algemene gezondheid controleren. U moet ook **bloedonderzoeken** ondergaan tijdens de behandeling.

Overleg met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken:

- als u een **auto-immuunziekte** hebt (een aandoening waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt);
- als u momenteel een **chronische virale leverinfectie** hebt, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV), of als u dat vroeger hebt gehad;
- als u een infectie met **humaan immunodeficiëntievirus (hiv)** hebt of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Kinderen

YERVOY mag niet bij kinderen jonger dan 18 jaar worden gebruikt tot er meer informatie beschikbaar komt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts, voordat u YERVOY krijgt toegediend

- als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem onderdrukken, zoals corticosteroïden. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van YERVOY beïnvloeden. Als u eenmaal behandeld wordt met YERVOY, kan uw arts u echter corticosteroïden geven om de bijwerkingen die u van YERVOY kunt krijgen te verlichten.
- als u geneesmiddelen gebruikt die klontering van uw bloed tegengaan (antistollingsmiddelen). Deze geneesmiddelen kunnen de kans op een bloeding in de maag of darm verhogen, wat een bijwerking is van YERVOY.

Gebruikt u naast YERVOY nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan ook uw arts of apotheker.

Gebruik geen andere geneesmiddelen tijdens uw behandeling zonder eerst met uw arts te overleggen. Op basis van vroege gegevens wordt de combinatie van YERVOY (ipilimumab) en Zelboraf (vemurafenib, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom) niet aangeraden omdat het de toxiciteit van de lever verhoogd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts of apotheker** voordat u geneesmiddelen gebruikt.

U mag YERVOY niet gebruiken als u zwanger bent tenzij uw arts dit uitdrukkelijk aanbeveelt. De effecten van YERVOY bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, maar het is mogelijk dat de werkzame stof, ipilimumab, schade kan toebrengen aan een ongeboren baby.

- Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een **doeltreffend voorbehoedsmiddel** gebruiken tijdens de behandeling met YERVOY.
- **Vertel het uw arts** als u zwanger wordt terwijl u YERVOY gebruikt.

Het is niet bekend of ipilimumab in de moedermelk terecht komt. Significante blootstelling van de zuigeling aan ipilimumab via de moedermelk is echter niet te verwachten en er worden geen effecten voorzien op het borstgevoede kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig of gebruik geen machines of gereedschap na toediening van YERVOY tenzij u er zeker van bent dat u zich goed voelt. Een vermoeid of zwak gevoel is een zeer vaak voorkomende bijwerking van YERVOY. Dit kan uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden.

YERVOY bevat natrium

Vertel uw arts als u een natriumarm (zoutarm) dieet volgt voordat u YERVOY toegediend krijgt. Het middel bevat 2,3 mg natrium per ml concentraat.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt YERVOY toegediend?

YERVOY wordt aan u toegediend in een ziekenhuis onder toezicht van een ervaren arts.

Het zal worden toegediend in de vorm van een infuus (druppelaar) in een ader (intraveneus) gedurende een periode van 90 minuten.

De hoeveelheid YERVOY die u krijgt, zal worden berekend op basis van uw lichaamsgewicht. Afhankelijk van uw dosis kan een deel of de hele inhoud van de injectieflacon met YERVOY vóór gebruik worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Er kan meer dan één injectieflacon nodig zijn om de vereiste dosis te bereiken.

Hoeveel YERVOY wordt er toegediend?

De gebruikelijke dosering is 3 mg ipilimumab per kilogram lichaamsgewicht.

U wordt eenmaal per 3 weken behandeld met YERVOY met een totaal van 4 doses. Tijdens de behandeling met YERVOY kunnen er nieuwe lesies of groei van bestaande lesies ontstaan. Uw arts zal u in totaal 4 doses YERVOY blijven geven, afhankelijk van hoe u de behandeling verdraagt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Het is voor u erg belangrijk om naar alle afspraken te komen waarbij YERVOY aan u wordt toegediend. Als u een afspraak mist, vraag uw arts dan wanneer uw volgende dosis wordt gepland.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Staken van uw behandeling kan het effect van het geneesmiddel stoppen. Stop de behandeling met YERVOY niet tenzij u dit met uw arts hebt besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van uw behandeling uitleggen.

Let op belangrijke verschijnselen van ontsteking.

YERVOY werkt op uw afweersysteem en kan **ontsteking** veroorzaken in delen van uw lichaam. Ontsteking kan ernstige schade veroorzaken aan uw lichaam waarvan de gevolgen in bepaalde gevallen levensbedreigend kunnen zijn.

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische onderzoeken:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 van de 10 mensen treffen)

- verlies van eetlust
- diarree, braken of misselijkheid
- huiduitslag, jeuk
- vermoeid of zwak gevoel, reactie op de injectieplaats, koorts

→ **Vertel uw arts onmiddellijk** als u een van deze bijwerkingen krijgt.
Probeer uw verschijnselen niet met andere geneesmiddelen te behandelen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 10 mensen treffen)

- tumorpijn
- verminderde schildklieractiviteit wat kan leiden tot vermoeidheid of gewichtstoename, verminderde hypofyse-activiteit
- dehydratie (uitdroging)
- verwardheid
- zenuwschade (leidt tot pijn, zwakte en krampen), duizeligheid, hoofdpijn
- wazig zicht, oogpijn
- lage bloeddruk, tijdelijke roodheid in het gezicht of de nek, een gevoel van hevige warmte met zweten en versnelde hartslag
- kortademigheid, hoesten
- maag- of darmbloeding, ontsteking van de darmen (colitis), verstopping (obstipatie), brandend maagzuur, maagpijn
- abnormale leverfunctie
- ontsteking en roodheid van de huid, huidverkleuring in vlekken (vitiligo), netelroos (jeukende galbulten), haaruitval of dunner worden van het haar, overmatig nachtelijk zweten, droge huid
- pijn in spieren en gewrichten, spierkrampen
- rillingen, gebrek aan energie, zwelling, pijn
- gewichtsverlies

→ **Vertel uw arts onmiddellijk** als u een van deze bijwerkingen krijgt.
Probeer uw verschijnselen niet met andere geneesmiddelen te behandelen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 100 mensen treffen)

- ernstige bacteriële infectie van het bloed (sepsis, septische shock), ontsteking rond de hersenen of het ruggenmerg, ontsteking van de maag en darmen, ontsteking van de darmwand (leidt tot koorts, braken en maagpijn), urineweginfectie, luchtweginfectie
- een aantal verschijnselen veroorzaakt door kanker in het lichaam zoals hoge concentraties calcium en cholesterol in het bloed en lage concentraties suiker in het bloed (paraneoplastisch syndroom)
- allergische reactie
- verminderde activiteit van bijniere, overactieve schildklier, wat leidt tot versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies, defect van de bijniere die de geslachtshormonen produceren

- een aantal metabole complicaties die optreden na kankerbehandeling, gekarakteriseerd door hoge concentraties kalium en fosfaat in het bloed en lage concentraties calcium in het bloed (tumorlyssyndroom)
- veranderingen van de geestelijke gezondheid, depressie, verminderd libido
- ernstige en mogelijk levensbedreigende zenuwontsteking die leidt tot pijn, zwakte of paralyse (verlamming) in de ledematen (Guillain-Barré-syndroom), flauwvallen, zenuwontsteking in de hersenen, overmatige ophoping van vocht in de hersenen, moeilijk coördineren van bewegingen (ataxie), trillen, korte onwillekeurige spijsamentrekkingen, spraakproblemen
- oogontsteking, wat leidt tot roodheid of pijn, bloeding in het oog, ontsteking van het gekleurde deel van het oog, verminderd gezichtsvermogen, een gevoel dat er iets in het oog zit, gezwollen tranende ogen
- onregelmatige of abnormale hartslag
- ontsteking van de bloedvaten, aandoening van de bloedvaten, beperkte bloedtoevoer naar de ledematen, lage bloeddruk bij het rechtop staan
- extreme ademhalingsproblemen, vochtophoping in de longen, longontsteking, hooikoorts
- darmperforatie, ontsteking van de maagwandmembranen, ontsteking van de dunne darm, darm- of alvleesklierontsteking, maagzweer, slokdarmontsteking, darmafsluiting
- leverfalen, leverontsteking, vergrote lever, geel worden van de huid of de ogen (geelzucht)
- ernstig en mogelijk levensbedreigend afschilferen van de huid (toxische epidermale necrolyse)
- spierontsteking, wat leidt tot pijn of stijfheid in de heup en schouder, pijnlijke gewrichten
- nierfalen, nierziekte
- uitblijven van de menstruatie
- multi-orgaandisfunctie, een reactie op de infusie met het geneesmiddel

→ **Vertel uw arts onmiddellijk** als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Probeer uw verschijnselen niet met andere geneesmiddelen te behandelen.

Zeer zelden (kan tot 1 van de 10.000 mensen treffen):

- Ernstige, mogelijk levensbedreigende allergische reactie.

→ **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Probeer de symptomen die u heeft niet te behandelen met andere geneesmiddelen.

Verder werden de volgende zelden voorkomende (kan tot 1 van de 100 mensen treffen) bijwerkingen gemeld bij patiënten die andere doses YERVOY kregen in klinische onderzoeken:

- trias (drietal) van verschijnselen (meningisme): nekstijfheid, intolerantie voor helder licht en hoofdpijn, op griep lijkend ongemak
- ontsteking van de hartspier, zwakte van de hartspier, vocht rond het hart
- ontsteking van de lever, de schildklier, de nieren, de alvleesklier (pancreas) of het centrale zenuwstelsel, zwellingen van de ontstekingscellen in verschillende organen van het lichaam
- ontsteking van de oppervlakkige binnenbekleding van een bepaald orgaan, infectie van de buik
- ontsteking en roodheid van de huid (erythema multiforme), pijnlijke, blauwrode knobbels in de huid (erythema nodosum) van de armen, benen en gezicht
- spierzwakte, ontsteking van skeletspieren
- overactieve hypofyse
- verminderde functie van de bijnieren, veroorzaakt door een verminderde activiteit van hypothalamus (een deel van de hersenen)
- verminderde functie van de bijnierschilddklier, ontsteking van de schildklier
- ontsteking van het oog, de oogleden, zwelling van het oog, ontsteking van de oogspier
- ontsteking van meerdere organen
- verminderd gehoor
- ontstekingsziekte van de bloedvaten (meestal de hoofdslagaders), slechte bloedcirculatie waardoor de tenen en vingers gevoelloos of bleek worden
- ontsteking van de anus en de rectale wand (met bloederige ontlasting en een frequente drang voor ontlasting), schade aan de weefseldelen van handen en voeten wat leidt tot roodheid, zwelling en blaarvorming
- huidziekte gekenmerkt door droge rode vlekken bedekt met schilfers (psoriasis)

- verandering van haarkleur

➔ **Vertel uw arts onmiddellijk** als u een van deze bijwerkingen krijgt.
Probeer uw verschijnselen niet met andere geneesmiddelen te behandelen.

Veranderingen in testresultaten

YERVOY kan veranderingen veroorzaken in de resultaten van tests die uitgevoerd worden door uw arts. Dit kan zijn:

- een variatie in het aantal rode bloedcellen (die zuurstof rondbrengen), witte bloedcellen (die een belangrijke rol spelen bij infectiebestrijding) of bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- een abnormale variatie van de concentratie hormonen en leverenzymen in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- abnormaal lage concentratie van calcium, natrium, fosfaat of kalium in het bloed
- aanwezigheid van bloed of eiwitten in de urine
- een abnormaal hoge alkaliniteit van het bloed en andere lichaamsweefsels
- nieren die zuren niet op een normale wijze uit het bloed kunnen verwijderen
- aanwezigheid van antilichamen in het bloed tegen enkele van uw eigen cellen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het injectieflaconetiket achter 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaar geen opgebruikte delen van de infusieoplossing voor hergebruik. Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen moeten worden vernietigd volgens lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ipilimumab.
Elke ml steriel concentraat bevat 5 mg ipilimumab.
Elke injectieflacon bevat ofwel 50 mg ofwel 200 mg ipilimumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn tris-hydrochloride, natriumchloride (zie rubriek 2 'Yervoy bevat natrium'), mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur en water voor injecties.

Hoe ziet YERVOY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

YERVOY-concentraat voor oplossing voor infusie is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en kan (enkele) lichte deeltjes bevatten

Het is beschikbaar in verpakkingen met ofwel 1 injectieflacon van 10 ml ofwel 1 injectieflacon van 40 ml.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingen in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

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

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385(1)6311-833

România

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

Ireland

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De bereiding moet uitgevoerd worden door opgeleid personeel overeenkomstig de Good Clinical Practice richtlijnen, vooral wat betreft asepsis.

Berekening van de dosis:

De **voorgeschreven dosis** voor de patiënt is aangeduid in mg/kg. Op basis van de voorgeschreven dosis berekent u de totale toe te dienen dosis. Er kan meer dan één injectieflacon YERVOY-concentraat nodig zijn om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

- Elke 10 ml injectieflacon YERVOY-concentraat geeft 50 mg ipilimumab; elke 40 ml injectieflacon geeft 200 mg ipilimumab.
- De **totale dosis ipilimumab** in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg.
- Het **volume YERVOY-concentraat** om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 5 (de sterkte van het YERVOY-concentraat is 5 mg/ml).

Bereiding van de infusie:

Werk aseptisch bij het bereiden van de infusie. De infusie moet worden bereid in een laminaire flowkast of veiligheidskabinet met de standaard voorzorgsmaatregelen voor veilige hantering van intraveneuze middelen.

YERVOY kan worden gebruikt voor intraveneuze toediening hetzij:

- **zonder verdunning**, na overbrenging met een geschikte steriele injectiespuit in een infusiecontainer; hetzij
- **na verdunning** tot 5 maal het originele volume van het concentraat (tot 4 delen verdunner op 1 deel concentraat). De uiteindelijke concentratie moet tussen 1 en 4 mg/ml bedragen. Voor de verdunning van het YERVOY-contraat kunt u gebruikmaken van ofwel:
 - 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie; ofwel
 - 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

STAP 1

- Laat het geschikte aantal injectieflacons YERVOY ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur staan.
- Controleer het YERVOY-contraat op deeltjes of verkleuring. YERVOY-contraat is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die (enkele) lichte deeltjes kan bevatten. Niet gebruiken indien een ongewoon aantal deeltjes of verkleuring aanwezig is.
- Zuig het vereiste volume YERVOY-contraat op met een geschikte steriele injectiespuit.

STAP 2

- Breng het concentraat over in een steriele, vacuüm glazen fles of i.v.-zak (PVC of niet-PVC).
- Indien van toepassing, verdunnen met de vereiste hoeveelheid 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. De infusie zachtjes mengen door handmatig ronddraaien.

Toediening:

De infusie met YERVOY mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie. De infusie met YERVOY dient intraveneus **gedurende een periode van 90 minuten** te worden toegediend.

De infusie met YERVOY mag niet tegelijkertijd met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend. Gebruik een afzonderlijke infusielijn voor de infusie.

Gebruik een infusieset en een in-line steriel, niet-pyrogeen filter met lage proteïnebinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

De infusie met YERVOY is compatibel met:

- PVC-infusiesets
- Polyethersulfon (0,2 µm tot 1,2 µm) en nylon (0,2 µm) in-line filters.

Spoel de lijn met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie aan het einde van de infusie.

Bewaring en houdbaarheid:

Ongeopende injectieflacon

YERVOY dient **te worden bewaard in een koelkast** (2°C tot 8°C). Bewaar de injectieflacons in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. YERVOY mag niet worden ingevroren.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos achter 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

YERVOY-infusie

Vanuit microbiologisch standpunt **moet het middel na opening onmiddellijk worden geïnfuseerd of verdund en geïnfuseerd**. De chemische en fysieke in-use stabiliteit van de onverdunde of verdunde oplossing voor infusie (tussen 1 en 4 mg/ml) werd voor 24 uur aangetoond bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of gekoeld (2°C tot 8°C). Indien niet onmiddellijk gebruikt, dient de infusieoplossing (onverdund of verdund) binnen 24 uur te worden gebruikt indien deze gekoeld (2°C tot 8°C) of bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) wordt bewaard. Andere tijden en voorwaarden voor opslag bij gebruik (in-use storage) zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verwijdering:

Bewaar geen ongebruikte hoeveelheden infusieoplossing voor hergebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR HET AANBEVELEN VAN DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE HANDELSVERGUNNING

Wetenschappelijke conclusies

Naar aanleiding van het PRAC beoordelingsrapport over de PSUR van Yervoy zijn de wetenschappelijke conclusies van de PRAC als volgt:

Een inspectie van gevallen van anafylaxie of "cytokine release syndroom" heeft een zestal gevallen opgeleverd; voor twee van de 6 gevallen was beperkte informatie beschikbaar voor beoordeling. Desondanks waren er gevallen van anafylactische reacties die hebben geleid tot ziekenhuisopname bij minstens één patient; en waarvoor beëindiging van de medicatie en ondersteunende zorg nodig was in alle gemelde gevallen. Op basis van de kenmerken van de gevallen (ontstaan in korte tijd en ernst van de bijwerkingen) is de PRAC van mening dat anafylactische reacties in rubriek 4.8 van de SmPC opgenomen moeten worden met een frequentie die voortkomt uit klinische onderzoeken, d.w.z. zeer zelden (< 0,01% (1/12881)). De bijsluiters worden op dezelfde manier aangepast.

Het CHMP gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor het aanbevelen van de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor Yervoy, is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat ipilimumab als werkzame stof bevat, positief is onder voorbehoud van de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie.

Het CHMP adviseert dat de voorwaarden van de handelsvergunning worden aangepast.