YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab.
Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Ipilimumab.
Eine 40 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Ipilimumab.
Ipilimumab ist ein vollständig humaner anti-CTLA-4-Antikörper (IgG1κ), der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Konzentrat enthält 0,1 mmol Natrium, was 2,30 mg Natrium entspricht.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann und einen pH-Wert von 7,0 und eine Osmolarität von 260-300 mOsm/kg hat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen. Die Beurteilung des Tumoransprechens sollte erst nach Abschluss der Induktionstherapie durchgeführt werden.
Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFTs) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis untersucht werden (siehe Tabellen 1A, 1B und Abschnitt 4.4).

Dauerhafter Behandlungsabbruch oder das Aufschieben von Dosen

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Aufschieben einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden erfordern. In einigen Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.
Die Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder das Aufschieben von Dosen sind in den Tabellen 1A und 1B aufgeführt. Detaillierte Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1A: Wann muss YERVOY dauerhaft abgesetzt werden?	
Setzen Sie YERVOY dauerhaft ab, wenn Patienten folgende Nebenwirkungen aufweisen. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen kann auch eine systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie erfordern, wenn es sich dabei nachweislich oder mutmaßlich um immunvermittelte Nebenwirkungen handelt (für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4).	
Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung	***NCI-CTCAE v3 Grad [a]***
Gastrointestinal: Schwerwiegende Symptome (Bauchschmerzen, starke Diarrhö oder signifikante Änderungen der Anzahl Stuhlgänge, Blut im Stuhl, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation)	• Grad 3 oder 4 Diarrhö oder Kolitis
Hepatisch: Schwerwiegende Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins oder Symptome einer Hepatotoxizität	• AST oder ALT >8 x ULN oder • Gesamtbilirubin >5 x ULN
Haut: Lebensbedrohliche Hautausschläge (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse) oder starker großflächiger Pruritus, der die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt oder eine	• Hautausschlag Grad 4 oder • Pruritus Grad 3

medizinische Intervention erfordert	
Neurologisch: Neudiagnose oder Verschlimmerung einer schweren sensorischen oder motorischen Neuropathie	• Sensorische oder motorische Neuropathie Grad 3 oder 4
Sonstige Organsysteme [b]***:*** (z.B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	• Immunvermittelte Nebenwirkungen ≥Grad 3[c] • Immunvermittelte Augenerkrankungen ≥Grad 2, die ***nicht*** auf eine topische immunsuppressive Therapie ansprechen

[a] Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).
[b] Alle anderen Nebenwirkungen, die nachweislich oder mutmaßlich als immunvermittelt angesehen werden, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie mit YERVOY sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.
[c] Patienten mit schwerer Endokrinopathie (Grad 3/4), die mit einer Hormonersatztherapie kontrolliert wird, können die Therapie fortsetzen.
ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert

Tabelle 1B: Wann sollte eine Dosis von YERVOY aufgeschoben werden?	
Schieben Sie eine YERVOY-Dosis [a] bei Patienten mit folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4.	
Leichte bis mäßige Nebenwirkungen	***Maßnahme***
Gastrointestinal: Mäßige Diarrhö oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5 – 7 Tage) oder wieder auftreten	1. Dosis aufschieben, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist. 2. Falls Rückgang eintritt, Therapie wieder aufnehmen.[d] 3. Falls kein Rückgang eintritt, weiterhin Dosen bis zum Abklingen der Symptome aufschieben und danach die Behandlung weiterführen.[d] 4. YERVOY absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt.
Hepatisch: Mäßige Erhöhungen der Transaminasen (AST oder ALT >5 bis ≤8 x ULN) oder des Gesamtbilirubins (>3 bis ≤5 x ULN)	
Haut: Mäßiger bis schwerer (Grad 3)[b] Hautausschlag oder großflächiger/starker Pruritus, unabhängig von der Ätiologie	
Endokrin: Schwere Nebenwirkungen an den endokrinen Drüsen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, die mit einer Hormonersatztherapie oder einer hochdosierten immunsupprimierenden Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können	
Neurologisch: Mäßige (Grad 2)[b] ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie (über mehr als 4 Tage)	
Sonstige mäßige Nebenwirkungen [c]	

[a] Es wird keine Dosisreduktion von YERVOY empfohlen.
[b] Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).
[c] Alle Nebenwirkungen anderer Organsysteme, die als immunvermittelt gelten, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen das Aufschieben einer geplanten YERVOY-Dosis sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.
[d] Bis zur Gabe aller 4 Dosen oder 16 Wochen nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintritt.
ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. YERVOY sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verwendet werden.

Ältere Menschen

Zwischen älteren (≥65 Jahre) und jüngeren Patienten (<65 Jahre) wurden keine allgemeinen Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt. In dieser Patientengruppe ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf populationspharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Transaminasewerten ≥5 x ULN oder Bilirubinwerten >3 x ULN zu Therapiebeginn muss YERVOY mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Art der Anwendung
YERVOY ist zur intravenösen Anwendung. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 90 Minuten.
YERVOY kann unverdünnt oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke in einer Konzentration zwischen 1 und 4 mg/ml verdünnt intravenös verabreicht werden.
YERVOY darf nicht durch intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Immunvermittelte Reaktionen
Ipilimumab wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten Ipilimumab-Dosis über deren Auftreten berichtet. Solange keine andere Ursache ermittelt wurde, müssen Diarrhö, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, LFT-Erhöhungen, Hautausschlag und Endokrinopathie als immunvermittelt und als im Zusammenhang mit Ipilimumab stehend betrachtet werden. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, um das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu minimieren.
Eine systemische hochdosierte Therapie mit Corticosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für Ipilimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.
Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen
Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten, die in einer Phase-3-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer oder tödlicher (Grad 3-5) immunvermittelter gastrointestinaler Nebenwirkungen median 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Therapiebeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (90%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) nach Beginn der Behandlung zurück (definiert als Verbesserung zu leichten Symptomen [Grad 1] oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn).
Patienten müssen sorgfältig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder gastrointestinale Perforation hinweisen können. Dazu können Diarrhö, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. Diarrhö oder Kolitis, die nach Therapiebeginn mit Ipilimumab auftreten, müssen unmittelbar sorgfältig abgeklärt werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert.
Behandlungsempfehlungen für Diarrhö oder Kolitis basieren auf dem Schweregrad der Symptome (gemäß der NCI-CTCAE v3 Klassifizierung des Schweregrads). Patienten mit leichter bis mäßiger (Grad 1 oder 2) Diarrhö (Steigerung um bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag) oder Verdacht auf leichte bis mäßige Kolitis (z.B. Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl) können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Es empfiehlt sich eine Behandlung der Symptome (z.B. Loperamid, Flüssigkeitsersatz) und eine sorgfältige Beobachtung. Wenn leichte bis mäßige Symptome erneut auftreten oder über 5-7 Tage andauern, sollte die nächste geplante Dosis Ipilimumab aufgeschoben und eine Corticosteroidtherapie (z.B. Prednison 1 mg/kg oral einmal täglich oder ein entsprechender Wirkstoff) eingeleitet werden. Wenn eine Rückbildung zu Grad 0 bis 1 oder bis zum Ausgangswert erreicht wird, kann die Therapie mit Ipilimumab wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhö oder Kolitis muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag eingesetzt). Sobald die Diarrhö und die anderen Symptome unter Kontrolle sind, sollte das Ausschleichen des Corticostero-

ids nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. In klinischen Studien führte ein rasches Ausschleichen (über einen Zeitraum von <1 Monat) bei einigen Patienten zu einem erneuten Auftreten der Diarrhö bzw. Kolitis. Patienten müssen auf Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation oder Peritonitis untersucht werden.
Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung einer gegenüber Corticosteroiden refraktären Diarrhö oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Corticosteroidregime kann jedoch erwogen werden. In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe in der Fachinformation von Infliximab).

Immunvermittelte Hepatotoxizität

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien wurde über Todesfälle infolge Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2 – 5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück.
Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2). LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Leberbiopsien von Patienten mit immunvermittelten Hepatotoxizitäten zeigten Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).
Bei Patienten mit einer Erhöhung der AST oder ALT (im Bereich von >5 bis ≤8 x ULN) oder des Gesamtbilirubins (im Bereich von >3 bis ≤5 x ULN), wo ein Zusammenhang mit Ipilimumab vermutet wird, sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Nach Verbesserung der LFT-Werte (AST und ALT ≤5 x ULN und Gesamtbilirubin ≤3 x ULN) kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit AST- oder ALT-Erhöhungen >8 x ULN oder Bilirubin >5 x ULN, bei denen ein Zusammenhang mit Ipilimumab vermutet wird, muss die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2), und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z.B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg täglich oder einem entsprechenden Wirkstoff) eingeleitet werden. In diesem Fall müssen die LFTs bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind und die LFTs eine anhaltende Verbesserung aufweisen oder auf Normalwerte zurückgegangen sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen. LFT-Erhöhungen während der Ausschleichphase können durch Erhöhung der Corticosteroiddosis und langsameres Ausschleichen behandelt werden.
Bei Patienten mit signifikanten LFT-Erhöhungen, die sich als refraktär gegenüber einer Corticosteroidtherapie erweisen, kann die Zugabe von anderen Immunsuppressiva zum Corticosteroidregime in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die auf die Corticosteroidtherapie nicht ansprachen oder bei denen es während des Ausschleichens des Corticosteroids zu einer LFT-Erhöhung kam, die nicht auf eine Erhöhung der Corticosteroiddosis ansprach, wurde in klinischen Studien Mycophenolat-Mofetil eingesetzt (siehe Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Toxische epidermale Nekrolyse (auch Todesfälle) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS) wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
DRESS tritt in Form eines Hautausschlags mit Eosinophilie in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auf: Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und Beteiligung der inneren Organe (Leber, Niere, Lunge). DRESS kann eine lange Latenzzeit (zwei bis acht Wochen) zwischen Arzneimittelexposition und Auftreten der Krankheit haben.
Vorsicht ist geboten, wenn Yervoy bei Patienten angewendet werden soll, bei denen zuvor während einer früheren immunstimulierenden Krebsbehandlung schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen der Haut aufgetreten sind.
Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) Nebenwirkungen der Haut median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen nach Therapiebeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus sollten je nach Schweregrad behandelt werden. Patienten mit einer leichten bis mäßigen (Grad 1 oder 2) Nebenwirkung der Haut können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Zusätzlich sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen (z.B. mit Antihistaminika). Bei leichtem bis mäßigem Ausschlag oder Pruritus, der 1 bis 2 Wochen anhält und auf topische Corticosteroide nicht anspricht, sollte eine orale Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z.B. mit Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff).
Bei Patienten mit einer schweren (Grad 3) Nebenwirkung der Haut sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), und unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden. Sobald der Ausschlag oder Pruritus unter Kontrolle ist, sollte nach klinischem Ermessen das Ausschleichen des Corticosteroids eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können Muskelschwäche aufweisen. Zudem können sensorische Neuropathien auftreten.
Eine ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie von >4 Tagen muss abgeklärt und nichtentzündliche Ursachen wie Krankheitsprogression, Infektionen, metabolisches Syndrom und Begleitmedikation sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen gemäß den geltenden Richtlinien zur Behandlung der sensorischen Neuropathie behandelt werden und eine Behandlung mit intravenösen Corticosteroiden (z.B. Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) sollte unverzüglich eingeleitet werden.
Fortschreitende Anzeichen einer motorischen Neuropathie müssen als immunvermittelt betrachtet und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie muss Ipilimumab, unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathie

Ipilimumab kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, was sich als Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können unspezifische Symptome aufweisen, die anderen Ursachen wie Hirnmetastasen oder der zugrunde liegenden Erkrankung ähneln können. Zu den häufigsten Beschwerden gehören Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Symptome können aber auch Gesichtsfeldausfälle, Verhaltensänderungen, Elektrolytstörungen und Hypotonie umfassen. Eine Nebennierenkrise muss als Ursache der Symptome des Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erfahrungen mit einer Ipilimumab-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt.
Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathie zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathie konnten in der Regel durch eine immunsuppressive Therapie und Hormonersatztherapie kontrolliert werden.
Sollten Anzeichen einer akuten Nebennierenkrise auftreten, wie z.B. schwere Dehydratation, Hypotonie oder Schock, empfiehlt sich die sofortige intravenöse Verabreichung von Corticosteroiden mit mineralcorticoider Wirkung, und das Vorliegen einer Sepsis oder von Infektionen muss abgeklärt werden. Wenn Anzeichen für eine Nebenniereninsuffizienz, jedoch nicht für eine akute Nebennierenkrise, bestehen, sollten weitere Untersuchungen einschließlich Labortests und bildgebender Verfahren in Betracht gezogen werden. Bevor eine Corticosteroidtherapie eingeleitet wird, kann eine Auswertung der Laborergebnisse zur Einstufung der endokrinen Funktion durchgeführt werden. Wenn die bildgebende Hypophysendiagnostik oder Labortests der endokrinen Funktion Auffälligkeiten ergeben, empfiehlt sich eine kurze hochdosierte Corticosteroidtherapie (z.B. mit Dexamethason 4 mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante Ipilimumab-Dosis sollte zudem aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit ist noch unbekannt, ob die Corticosteroidtherapie die Drüsenfunktion wiederherstellt. Zusätzlich sollte eine geeignete Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Diese kann langfristig erforderlich sein.

Sobald die Symptome und Veränderungen der Laborwerte unter Kontrolle sind und sich eine sichtbare Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten zeigt, kann die Behandlung mit Ipilimumab wieder aufgenommen und das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende, weitere vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg + gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sollten diese Ereignisse schwerwiegend (Grad 3 oder 4) sein, kann eine unverzügliche systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit Ipilimumab ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom und aktiven Gehirnmetastasen waren nicht in die pivotale klinische Studie eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.).

Infusionsbedingte Reaktionen

Vereinzelt wurde in klinischen Studien über schwere infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Bei solchen Reaktionen muss die Ipilimumab-Infusion abgebrochen und eine adäquate medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichten oder mäßigen infusionsbedingten Reaktionen können unter strenger Überwachung weiter mit Ipilimumab behandelt werden.

Eine Vorbehandlung mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (außer Vitiligo und angemessen kontrollierten endokrinen Fehlfunktionen wie Hypothyreose) sowie Patienten, die eine systemische Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, der die Immunantwort aktiviert (siehe Abschnitt 5.1) und sich störend auf die immunsupprimierende Therapie auswirken kann, was zur Exazerbation der zugrunde liegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung führen kann. Ipilimumab sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte sollte Ipilimumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 0,1 mmol (oder 2,30 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-1-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab (3 mg/kg) und Vemurafenib (960 mg zweimal täglich oder 720 mg zweimal täglich) asymptomatische Grad-3-Erhöhungen von Transaminasen (ALT/AST mehr als 5-fach über dem Normwert) und Bilirubin Gesamtbilirubin mehr als 3-fach über dem Normwert) berichtet. Aufgrund dieser vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird.

Eine Wechselwirkungsstudie mit Ipilimumab, angewendet als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel/Carboplatin) wurde bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem Melanom zur Ermittlung der Wechselwirkung mit CYP-Isoenzymen (insbesondere CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 und CYP3A4) durchgeführt. Zwischen Ipilimumab und Paclitaxel/Carboplatin, Dacarbazin oder seinem Metaboliten, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung beobachtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Corticosteroide

Die Verwendung systemischer Corticosteroide vor dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von Ipilimumab beeinträchtigen könnten. Dennoch können systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva nach dem Beginn der Ipilimumab-Therapie eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden nach dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab scheint die Wirksamkeit von Ipilimumab nicht zu beeinträchtigen.

Antikoagulantien

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von Ipilimumab zählt (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, die einer gleichzeitigen antikoagulativen Behandlung bedürfen, engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ipilimumab bei Schwangeren vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von YERVOY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Ipilimumab wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die während der Trächtigkeit behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von IgGs in die humane Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs weisen eine niedrige orale Bioverfügbarkeit auf. Eine signifikante systemische Exposition des Säuglings ist nicht zu erwarten und es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder erwartet. Da jedoch Nebenwirkungen beim gestillten Kind nicht ausgeschlossen werden können, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit YERVOY unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Ipilimumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Ipilimumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

YERVOY hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen, wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Ipilimumab beeinträchtigt zu werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ipilimumab wurde in einem klinischen Programm zur Untersuchung der Wirkung bei unterschiedlichen Dosierungen und Tumorarten bei ungefähr 10.000 Patienten angewendet. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die unten beschriebenen Daten auf die Exposition gegenüber Ipilimumab in einer Dosis von 3 mg/kg in klinischen Studien bei Melanomen. In der Phase-3-Studie MDX010-20 (siehe Abschnitt 5.1) erhielten die Patienten im Median 4 Dosen (Bereich 1-4).

Ipilimumab ist am häufigsten mit Nebenwirkungen assoziiert, die aus der erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität resultieren. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Ereignisse, klangen nach Einleitung einer geeigneten Therapie oder Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab wieder ab (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥10% der Patienten) Diarrhö, Ausschlag, Pruritus, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2). Die Behandlung mit Ipilimumab wurde bei 10% der Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom aufgeführt, die in klinischen Studien (n = 767) mit Ipilimumab 3 mg/kg behandelt wurden.

Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit immunvermittelter Nebenwirkungen bei HLA-A2*0201-positiven Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab behandelt wurden, war vergleichbar mit jenen im gesamten klinischen Programm.

Das Sicherheitsprofil von Ipilimumab 3 mg/kg bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen 2 und 3 (N = 75; behandelt), und bei behandlungsnaiven Patienten in zwei retrospektiven Beobachtungsstudien (N = 273 und N = 157) war ähnlich dem bei vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)[a]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Sepsis [b], Septischer Schock [b], Harnweginfektion, Infektion der Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	

Häufig	Tumorschmerzen
Gelegentlich	Paraneoplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Lymphopenie
Gelegentlich	Hämolytische Anämie [b], Thrombozytopenie, Eosinophilie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Hypersensitivität
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypopituitarismus (einschließlich Hypophysitis) [c], Hypothyreose [c]
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz [c], Sekundäre Nebenniereninsuffizienz [d], Hyperthyreose [c], Hypogonadismus
Selten	Autoimmune Thyroiditis[d], Thyroiditis[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	verminderter Appetit
Häufig	Dehydratation, Hypokaliämie
Gelegentlich	Hyponatriämie, Alkalose, Hypophosphatämie, Tumorlysesyndrom, Hypokalzämie [d]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Verwirrtheit
Gelegentlich	Veränderung der psychischen Verfassung, Depression, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom [b, c], Meningitis (aseptisch), zentrale autoimmune Neuropathie (Enzephalitis) [d], Synkope, kraniale Neuropathie, Gehirnödeme, periphere Neuropathie, Ataxie, Tremor, Myoklonie, Dysarthrie
Selten	Myasthenia gravis[d]
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen
Gelegentlich	Uveitis [c], Glaskörperblutung, Iritis [c], Augenödem [d], Blepharitis [d], verminderte Sehschärfe, Fremdkörpergefühl in den Augen, Konjunktivitis
Nicht bekannt	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom[e]
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Arrhythmie, Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, Hautrötungen, Hitzewallungen
Gelegentlich	Vaskulitis, Angiopathie [b], periphere Ischämie, orthostatische Hypotonie
Selten	Arteriitis temporalis [d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz, akutes respiratorisches Distress-Syndrom [b], Lungeninfiltration, Lungenödeme, Pneumonitis, allergische Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö [c], Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis [b, c], Verstopfung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, Schleimhautentzündung [d]
Gelegentlich	Gastrointestinale Perforation [b, c], Dickdarmperforation [b, c], intestinale Perforation [b, c], Peritonitis [b], Gastroenteritis, Divertikulitis, Pankreatitis, Enterokolitis, Magengeschwür, Dickdarmgeschwür, Ösophagitis, Ileus [d]
Selten	Proktitis[d]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Leberfunktionsstörungen
Gelegentlich	Leberversagen [b, c], Hepatitis, Hepatomegalie, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag [c], Pruritus [c]
Häufig	Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Ekzem [d], Alopezie, Nachtschweiß, trockene Haut
Gelegentlich	Toxische epidermale Nekrolyse [b, c], leukozytoklastische Vaskulitis, Hautabschälung, Veränderung der Haarfarbe [d]
Selten	Erythema multiforme [d], Psoriasis [d], Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) [d]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Muskelspasmus
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie, Myositis [d], Arthritis, Muskelschwäche [d]
Selten	Polymyositis[d]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Nierenversagen [b], Glomerulonephritis [c], autoimmune Nephritis [d], Nierentubulusazidose, Hämaturie [d]
Selten	Proteinurie [d]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie
Häufig	Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, grippeähnliche Erkrankung [d]
Gelegentlich	Multiples Organversagen [b, c], systemisches inflammatorisches Response- Syndrom [d], infusionsbedingte Reaktionen
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase [c], erhöhte Aspartat-Aminotransferase [c], erhöhte alkalische Phosphatase im Blut [d], erhöhte Bilirubinwerte, Gewichtsabnahme
Gelegentlich	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase [d], erhöhte Kreatininwerte, Anstieg des thyreotropen Hormons im Blut, Verminderung des Cortisolspiegels, Verminderung des Corticotropin-spiegels, erhöhte Lipasewerte [c], erhöhte Amylase [c], positive antinukleäre Antikörper [d], Verminderung des Testosteronspiegels
Selten	Verminderung des thyreotropen Hormons im Blut [d], Verminderung des Thyroxinspiegels [d], anomaler Prolaktinspiegel im Blut [d]

[a] Die Häufigkeiten wurden aufgrund der zusammengefassten Daten von 9 klinischen Studien kalkuliert, in denen Ipilimumab in einer Dosis von 3 mg/kg beim Melanom untersucht wurde.

[b] einschließlich tödlichen Ausgangs.

[c] Zusätzliche Informationen zu diesen potenziellen entzündungsbedingten Nebenwirkungen siehe „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4. Die Daten in diesen Abschnitten spiegeln hauptsächlich die Erfahrungen aus der Phase-3-Studie MDX010-20 wider.

[d] Daten, die außerhalb der 9 abgeschlossenen klinischen Studien im Melanom generiert wurden, sind bei der Berechnung der Häufigkeiten hinzugefügt worden.

[e] Fälle nach Markteinführung (siehe auch Abschnitt 4.4)

Weitere Nebenwirkungen, die nicht in Tabelle 2 aufgeführt sind, wurden bei Patienten in klinischen Studien beim Melanom, die andere Dosen von Ipilimumab (entweder < oder >3 mg/kg) erhielten, berichtet. Diese zusätzlichen Nebenwirkungen traten, sofern nicht anders vermerkt, mit einer Häufigkeit von <1% auf: Meningismus, Myokarditis, Perikarderguss, Kardiomyopathie, autoimmune Hepatitis, Erythema nodosum, autoimmune Pankreatitis, Hyperpituitarismus, Hypoparathyroidismus, infektiöse Peritonitis, Episkleritis, Skleritis, Raynaud-Syndrom, palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, Sarkoidose, Verminderung des Gonadotropinspiegels, Leukopenie, Polyzythämie, Lymphozytose, okulare Myositis, neurosensorische Hypakusis.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Wenn nicht anders gekennzeichnet, beruhen die Daten für die folgenden Nebenwirkungen auf Patienten, die in der Phase-3-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) entweder Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie (n= 131) oder Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit der Peptid-Vakzine gp100 (n= 380) erhalten haben. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. Bei <1% der Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100 erhalten haben, wurden Todesfälle aufgrund von gastrointestinalen Perforationen berichtet.

In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden Diarrhö und Kolitis jeden Schweregrads in 27% bzw. 8% der Fälle berichtet. Die Häufigkeit einer schweren (Grad 3 oder 4) Diarrhö und einer schweren (Grad 3 oder 4) Kolitis lag jeweils bei 5%. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer schweren oder tödlichen immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkung (Grad 3 – 5) lag bei 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien war in den meisten Fällen (90%) ein Rückgang der Symptome (definiert als Verbesserung zu leichten [Grad 1] Symptomen oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn) innerhalb eines medianen Zeitraums vom Beginn der Symptome bis zur Besserung von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) zu verzeichnen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit Anzeichen einer Schleimhautentzündung mit oder ohne Ulzerationen und einer lymphozytischen und neutrophilen Infiltration assoziiert.

Immunvermittelte Hepatotoxizität
Ipilimumab ist mit einer schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizität assoziiert. Ein tödliches Leberversagen wurde bei <1% der Patienten unter einer Ipilimumab 3 mg/kg Monotherapie berichtet.
Ein Anstieg der AST und der ALT jeden Schweregrads wurde bei 1% bzw. 2% der Patienten berichtet. Es gab keine Berichte eines schweren (Grad 3 oder 4) Anstiegs der AST oder ALT. Der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten lag zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück. In klinischen Studien zeigten Leberbiopsien von Patienten, die eine immun-vermittelte Hepatotoxizität hatten, Anzeichen einer akuten Entzündung (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).
Bei Patienten, die Ipilimumab in einer höheren als der empfohlenen Dosierung zusammen mit Dacarbazin erhielten, traten immunvermittelte Hepatotoxizitäten häufiger auf, als bei Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten.
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Bei <1% der Patienten, die Ipilimumab in Kombination mit gp100 erhielten, wurde über Todesfälle aufgrund toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 5.1).
Bei Anwendung von Ipilimumab in klinischen Studien und nach Markteinführung wurde in seltenen Fällen Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet.
In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden Hautausschlag und Pruritus jeden Schweregrads bei jeweils 26% der Patienten berichtet. Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher Nebenwirkungen (Grad 2 - 5) der Haut betrug median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen vom Behandlungsbeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).
Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen
Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. Bei <1% der Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100 erhielten, wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls bei <1% der Patienten, die Ipilimumab in klinischen Studien in höheren Dosen erhielten, berichtet.
Immunvermittelte Endokrinopathie
In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden bei 4% der Patienten Hypopituitarismus jeden Schweregrads berichtet. Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose und Hypothyreose jeden Schweregrads wurden bei jeweils 2% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit eines schweren (Grad 3 oder 4) Hypopituitarismus betrug 3% der Patienten. Es gab keine Berichte einer schweren oder sehr schweren (Grad 3 oder 4) Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose oder Hypothyreose. Der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathie betrug zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathie konnten in der Regel durch Hormonersatztherapie kontrolliert werden.
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
Folgende zusätzliche, vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei <2% der Patienten beobachtet, die mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Zusätzlich wurden bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Die maximal verträgliche Dosis von Ipilimumab wurde nicht bestimmt. In klinischen Studien erhielten Patienten bis zu 20 mg/kg ohne erkennbare toxische Wirkung.
Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper
ATC-Code: L01XC11
Wirkmechanismus
CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-

Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Melanomen, die Ipilimumab erhielten, stieg die mittlere absolute periphere Lymphozytenzahl (ALC) im peripheren Blut während der gesamten Induktionsphase an. In Phase-2-Studien erfolgte dieser Anstieg dosisabhängig. In der Studie MDX010-20 (siehe Abschnitt 5.1) ließ Ipilimumab 3 mg/kg mit oder ohne gp100 die ALC während der gesamten Induktionsphase ansteigen, während in der Kontrollgruppe mit Patienten, die nur gp100-Peptid-Vakzine allein erhielten, keine signifikante Veränderung der ALC zu beobachten war.

Im peripheren Blut der Patienten mit Melanom wurde nach der Behandlung mit Ipilimumab, gemäß dem Wirkungsmechanismus, ein mittlerer Anstieg im Prozentsatz der aktivierten HLA-DR+, CD4+ und CD8+ T-Zellen beobachtet. Außerdem wurde nach der Behandlung mit Ipilimumab ein mittlerer Anstieg des Prozentsatzes der zentralen Gedächtnis-(CCR7+ CD45RA-) CD4+ und CD8+ T-Zellen und ein geringerer, aber dennoch signifikanter mittlerer Anstieg im Prozentsatz der Effektor-Gedächtnis-(CCR7- CD45RA-) CD8+ T-Zellen beobachtet.

Immunogenität

Weniger als 2% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die in klinischen Studien der Phasen 2 und 3 Ipilimumab erhielten, entwickelten Antikörper gegen Ipilimumab. Keiner zeigte infusionsbedingte Überempfindlichkeiten, Reaktionen an der Applikationsstelle oder anaphylaktische Reaktionen. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Ipilimumab entdeckt. Insgesamt wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Antikörperentwicklung und Nebenwirkungen beobachtet.

Klinische Studien

Der Gesamtüberlebensvorteil von Ipilimumab in der empfohlenen Dosis von 3 mg/kg bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom wurde in einer Phase-3-Studie (MDX010-20) gezeigt. Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom, aktiven Gehirnmetastasen, humanem Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis B und Hepatitis C waren nicht in die pivotale klinische Studie eingeschlossen. Von klinischen Studien ausgeschlossen waren auch Patienten mit einem ECOG Performance-Status >1 und Mukosamelanom. Ausgeschlossen aus den klinischen Studien waren auch Patienten ohne Lebermetastasen, die eine Ausgangs-AST >2,5 x ULN aufwiesen, Patienten mit Lebermetastasen, die eine Ausgangs-AST >5 x ULN aufwiesen und Patienten mit einem Gesamtbilirubin ≥3 x ULN als Ausgangswert.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte: siehe auch Abschnitt 4.4.

MDX010-20

Für diese doppelblinde Phase-3-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom rekrutiert, die zuvor bereits nach Schemata behandelt worden waren, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthielten: IL-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin oder Carboplatin. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1:1 randomisiert und mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit einer experimentellen gp100-Peptid-Vakzine (gp100), mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie oder mit gp100 allein behandelt. Alle Patienten in dieser Studie waren vom Typ HLA-A2*0201; dieser HLA-Typ unterstützt die Immunpräsentation von gp100. Patienten wurden unabhängig von ihrem B-RAF-Mutationsstatus zu Therapiebeginn eingeschlossen. Die Patienten erhielten Ipilimumab je nach Verträglichkeit alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionstherapie). Patienten mit erkennbarem Anstieg der Tumorlast vor Abschluss der Induktionsphase blieben bei gegebener Verträglichkeit weiter in der Induktionstherapie, sofern ihr Performance-Status gut war. Die Untersuchung des Tumoransprechens auf Ipilimumab wurde ungefähr in Woche 12, nach Abschluss der Induktionstherapie, durchgeführt.

Eine weitere zusätzliche Behandlung mit Ipilimumab (erneute Behandlung) wurde Patienten angeboten, bei denen es nach anfänglichem klinischem Ansprechen (PR oder CR) oder nach einer Stabilisierung der Erkrankung (SD, gemäß modifizierten WHO-Kriterien) zu einem Fortschreiten der Erkrankung mehr als 3 Monate nach der ersten Untersuchung des Tumors kam. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) in der Ipilimumab+ gp100-Gruppe im Vergleich zur gp100-Gruppe. Wichtige sekundäre Endpunkte waren OS in der Ipilimumab+ gp100-Gruppe im Vergleich zur Ipilimumab Monotherapie-Gruppe und in der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe im Vergleich zur gp100-Gruppe.

Insgesamt wurden 676 Patienten randomisiert: 137 für die Ipilimumab-Monotherapie, 403 für die Behandlung mit Ipilimumab + gp100 und 136 für die Behandlung mit gp100 allein. Die Mehrzahl der Patienten erhielt während der Induktionsphase alle 4 Dosen. 32 Patienten wurden erneut behandelt: 8 Patienten in der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe, 23 Patienten in der Ipilimumab + gp100-Gruppe und 1 Patient in der gp100-Gruppe. Die Beobachtungszeit betrug bis zu 55 Monate. Die klinischen Ausgangsmerkmale waren in allen Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das Medianalter lag bei 57 Jahren. Die Mehrzahl (71 – 73%)

der Patienten befand sich im Krankheitsstadium M1c, und 37 – 40% der Patienten wiesen zu Beginn einen erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert auf. Insgesamt waren 77 Patienten früher bereits wegen Gehirnmetastasen behandelt worden.
Die Ipilimumab-Studiengruppen zeigten gegenüber der gp100-Kontrollgruppe in Bezug auf das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil. Die Hazard Ratio (HR) für den Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe und der gp100-Gruppe lag bei 0,66 (95% CI: 0,51-0,87; p = 0,0026).
In einer Subgruppenanalyse war der Gesamtüberlebensvorteil in den meisten Subgruppen (Status der Metastasierung, Interleukin-2-Vortherapie, LDH zu Therapiebeginn, Alter, Geschlecht und Art und Häufigkeit der Vorbehandlung) konsistent. Jedoch sind die Daten für Frauen über 50 Jahre, die einen Vorteil von Ipilimumab für das Gesamtüberleben zeigen, limitiert. Daher ist die Wirkung von Ipilimumab bei Frauen über 50 unklar. Da Subgruppenanalysen immer nur eine sehr kleine Anzahl von Patienten einschließen, lassen sich keine endgültigen Schlüsse aus diesen Daten ziehen.
Die medianen und geschätzten Überlebensraten nach 1 und 2 Jahren sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Gesamtüberleben in MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	***gp100[a] n = 136***
Median Monate (95% CI)	10 Monate (8,0-13,8)	6 Monate (5,5-8,7)
Überlebensrate nach 1 Jahr % (95% CI)	46% (37,0-54,1)	25% (18,1-32,9)
Überlebensrate nach 2 Jahren % (95% CI)	24% (16,0-31,5)	14% (8,0-20,0)

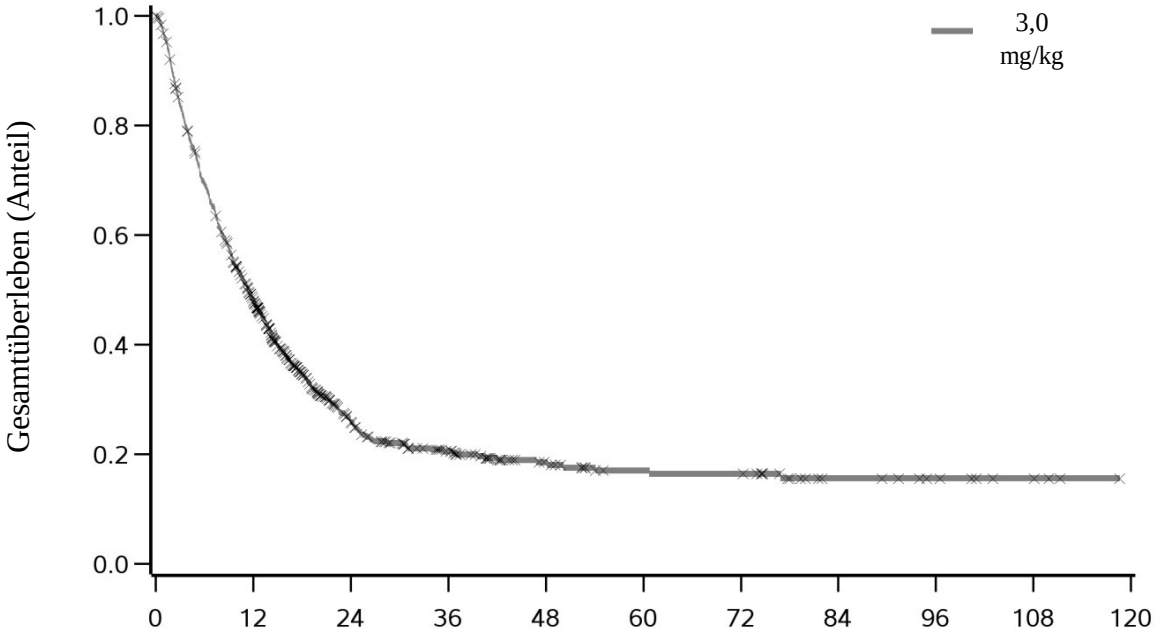
[a] gp100-Peptid-Vakzine ist eine experimentelle Kontrolle.

In der Ipilimumab 3 mg/kg Monotherapie-Gruppe lag das Gesamtüberleben für Patienten mit SD (stable disease) bzw. PD (progressive disease) im Median bei 22 Monaten bzw. 8 Monaten. Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Mediane für die Patienten mit CR (complete response) bzw. PR (partial response) noch nicht erreicht.
Bei Patienten mit erneuter Behandlung lag die Best Overall Response Rate (BORR) bei 38% (3/8 Patienten) in der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe, und 0% in der gp100-Gruppe. Die Disease Control Rate (DCR, definiert als CR + PR + SD) lag bei 75% (6/8 Patienten), und 0%. Da diese Analysen auf der Basis einer sehr kleinen Patientenzahl gemacht wurden, lassen sich hieraus keine endgültigen Schlüsse für die Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Ipilimumab ziehen.
Das Einsetzen oder die Aufrechterhaltung der klinischen Aktivität nach Behandlung mit Ipilimumab war mit oder ohne Einsatz systemischer Corticosteroide ähnlich.

Andere Studien

Das Gesamtüberleben bei Ipilimumab-3 mg/kg-Monotherapie bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen 2 und 3 (N = 78; randomisiert), und bei behandlungsnaiven Patienten in zwei retrospektiven Beobachtungsstudien (N = 273 und N = 157) war weitgehend konsistent. 12.1% und 33.1% der Patienten, die in die beiden Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, hatten bei der Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms Hirnmetastasen. In diesen Studien waren die bezifferten 1- Jahresüberlebensraten 59,2% (95% CI: 53,0-64,8) und 46,7% (95% CI: 38,1-54,9). Die bezifferten 1- Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahresüberlebensraten bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen 2 und 3 waren 54,1% (95% CI: 42,5-65,6), 31,6% (95% CI: 20,7-42,9) und 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4).
Der Langzeitüberlebensvorteil der Behandlung mit Ipilimumab (bei 3mg/kg) wurde in einer gepoolten Analyse von Gesamtüberlebensdaten aus klinischen Studien bei behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nachgewiesen (N = 965). Die Kaplan- Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zeigte ein Plateau ab etwa dem Jahr 3 (OS-Rate = 21% [95% CI: 17-24]), das sich bei einigen Patienten bis in das Jahr 10 erstreckte (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Gesamtüberleben unter Ipilimumab 3 mg/kg - gepoolte Analyse



Anzahl unter Risiko											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für YERVOY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Melanoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ipilimumab wurde bei 785 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht, die Induktionsdosen zwischen 0,3 und 10 mg/kg erhielten (alle 3 Wochen für 4 Dosen). C_{max}, C_{min} und AUC verhielten sich bei Ipilimumab innerhalb des untersuchten Dosisbereichs proportional zur Dosis. Bei wiederholter Ipilimumab-Dosis alle 3 Wochen war die Clearance zeitinvariant, und es wurde nur eine minimale systemische Akkumulation beobachtet, ersichtlich aus einem höchstens 1,5-fachen Akkumulationsindex. Der Steady-State-Level von Ipilimumab wurde mit der dritten Dosis erreicht. Bei einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse wurden folgende mittlere Parameter (Variationskoeffizient in Prozent) von Ipilimumab ermittelt: Terminale Halbwertszeit von 15,4 Tagen (34,4%); systemische Clearance von 16,8 ml/h (38,1%) und Verteilungsvolumen im Steady-State von 7,47 l (10,1%). Die mit dem Ipilimumab-Induktionsregime in der Dosierung 3 mg/kg im Steady-State erreichte mittlere Ipilimumab C_{min} (Variationskoeffizient in Prozent) war 19,4 µg/ml (74,6%).

Die Clearance von Ipilimumab stieg mit höherem Körpergewicht und höherer LDH vor Therapiebeginn an; bei einer Verabreichung auf mg/kg-Basis ist jedoch bei erhöhten LDH-Werten oder höherem Körpergewicht keine Anpassung der Dosis erforderlich. Die Clearance wurde nicht beeinflusst von Alter (Bereich 23-88 Jahre), Geschlecht, dem gleichzeitigen Einsatz von Budesonid oder Dacarbazin, Performance-Status, HLA-A2*0201-Status, leicht eingeschränkter Leberfunktion, eingeschränkter Nierenfunktion, Immunogenität und einer früheren Tumortherapie. Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit wurde nicht untersucht, da nicht genug Daten von Patientengruppen nicht-kaukasischer Herkunft vorlagen. Es wurden keine kontrollierten Studien zur Pharmakokinetik von Ipilimumab bei Kindern oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Basierend auf einer Exposure-Response-Analyse von 497 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, war das Gesamtüberleben unabhängig von einer früheren systemischen Tumortherapie und stieg mit höherer Ipilimumab $C_{min\ (steady\ state)}$-Plasmakonzentration.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Daten aus klinischen Studien von Patienten mit metastasiertem Melanom hatten vorbestehende leicht und mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Ipilimumab-Clearance. Es sind nur begrenzt klinische und pharmakokinetische Daten bei vorbestehender schwer eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar; es kann daher nicht bestimmt werden, inwieweit eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei der Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Daten aus klinischen Studien von Patienten mit metastasiertem Melanom hatte eine vorbestehende leicht eingeschränkte Leberfunktion keinen Einfluss auf die Ipilimumab-Clearance. Es sind nur begrenzt klinische und pharmakokinetische Daten bei vorbestehender mäßig eingeschränkter Leberfunktion verfügbar; es kann daher nicht bestimmt werden, inwieweit eine Do-

sisanpassung erforderlich ist. Es gab keine Patienten mit vorbestehender schwer eingeschränkter Leberfunktion in klinischen Studien.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien an Affen mit wiederholter intravenöser Verabreichung wurde Ipilimumab im Allgemeinen gut vertragen. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden selten (ca. 3%) beobachtet und schlossen Kolitis (welche in einem Fall tödlich war), Dermatitis und infusionsbedingte Reaktionen (möglicherweise aufgrund eine akuten Zytokin-Freisetzung wegen einer schnellen Injektion) ein. In einer Studie wurde ein verringertes Gewicht von Schilddrüse und Hoden festgestellt ohne histologische Befunde. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Die Wirkungen von Ipilimumab auf die prä- und postnatale Entwicklung wurden in einer Studie an Cynomolgus-Affen untersucht. Trächtige Affen erhielten nach Einsetzen der Organogenese im ersten Trimester bis zur Geburt alle 3 Wochen Ipilimumab mit entweder gleichen oder höheren Expositionen (AUC) als diejenigen, die mit der klinischen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab assoziiert werden. In den ersten zwei Trimestern der Trächtigkeit wurden keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen gefunden. Mit Beginn des dritten Trimesters traten im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Ipilimumab-Gruppen höhere Abortraten, mehr Totgeburten und Frühgeburten (mit entsprechendem geringerem Geburtsgewicht) und Jungensterblichkeit auf; diese Ergebnisse waren dosisabhängig. Zusätzlich wurden externe oder viszerale Anomalien im Urogenitaltrakt zweier Jungtiere festgestellt, die Ipilimumab *in utero* ausgesetzt waren. Ein weibliches Jungtier wies eine einseitige Agenesie der linken Niere und des Harnleiters auf und ein männliches Jungtier hatte eine unperforierte Harnröhre mit damit verbundener Harnstauung und ein subkutanes Skrotumödem. Der Bezug dieser Missbildungen zur Behandlung ist nicht geklärt.

Studien zum mutagenen und karzinogenen Potenzial von Ipilimumab wurden nicht durchgeführt. Auch Fertilitätsstudien wurden für Ipilimumab nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamolhydrochlorid (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol-hydrochlorid)
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Pentetsäure (Diethylen-triaminpentaessigsäure)
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Nach Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden. Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (zwischen 1 und 4 mg/ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25° C und 2 bis 8° C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch nachgewiesen werden. Wenn die Infusionslösung (unverdünnt oder verdünnt) nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8° C) oder bei Raumtemperatur (20 bis 25° C) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.
40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten klinischen Praxis durchgeführt werden.

Berechnung der Dosis:

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamt-

dosis ausgehend von dieser verschriebenen Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Jede 10 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 50 mg Ipilimumab; jede 40 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 200 mg Ipilimumab.
- Die Gesamtdosis Ipilimumab in mg = das Körpergewicht des Patienten x die verordnete Dosis in mg/kg
- Das benötigte Volumen des Ipilimumab-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten, (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 5 (die Stärke des YERVOY-Konzentrats beträgt 5 mg/ml).

Zubereitung der Infusion:

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

YERVOY kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder

- ohne Verdünnung nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach der bis zu 5-fachen Verdünnung der Ausgangsmenge des Konzentrats (bis zu 4 Anteilen Verdünnungsmittel zu 1 Anteil Konzentrat). Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 4 mg/ml liegen. Um das YERVOY-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke

SCHRITT 1

- Lassen Sie die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen YERVOY für etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen.
- Untersuchen Sie das YERVOY-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Das YERVOY-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann. Verwenden Sie das Konzentrat nicht bei einer hohen Menge an Schwebstoffen oder Anzeichen einer Verfärbung.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge YERVOY-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Infusionsbeuten-Beutel (PVC oder nicht-PVC).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen.

Anwendung:

Die YERVOY-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die YERVOY-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten.

Die YERVOY-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die YERVOY-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC-Infusionssets
- In-Line-Filtern aus Polyethersulfon (0,2 bis 1,2 µm) und Nylon (0,2 µm)

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/698/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Juli 2011

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.