

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

YERVOY 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 5 mg ipilimumab.  
Et 10 ml hætteglas indeholder 50 mg ipilimumab.  
Et 40 ml hætteglas indeholder 200 mg ipilimumab.

Ipilimumab er et fuldt humant anti-CTLA-4 monoklonalt antistof (IgG1 $\kappa$ ) fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En ml koncentrat indeholder 0,1 mmol natrium, hvilket svarer til 2,30 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til let opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde lyse (få) partikler og har en pH på 7,0 og en osmolaritet på 260-300 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Melanom

YERVOY som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne og unge på 12 år og derover (se pkt. 4.4).

YERVOY i kombination med nivolumab er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

I forhold til nivolumab-monoterapi er en forbedring af progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for kombinationen af nivolumab og ipilimumab udelukkende dokumenteret hos patienter med lav PD-L1-tumorekspression (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Renalcellekarcinom (RCC)

YERVOY i kombination med nivolumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom i mellem- eller højrisikogruppen (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i cancerbehandling.

#### Dosering

*YERVOY som monoterapi*

### Melanom

#### Voksne og unge på 12 år og derover

Den anbefalede induktionsbehandling med YERVOY er 3 mg/kg administreret intravenøst over en periode på 90 minutter hver 3. uge til i alt 4 doser. Patienten bør få hele induktionsbehandlingen (4 doser) afhængig af tolerance, uanset eventuel opståen af nye læsioner eller vækst af allerede eksisterende læsioner. Vurdering af tumorrespons bør først foretages efter afslutning af induktionsbehandlingen.

#### YERVOY i kombination med nivolumab

### Melanom

Den anbefalede dosis er 3 mg/kg ipilimumab i kombination med 1 mg/kg nivolumab administreret intravenøst hver 3. uge for de første 4 doser. Dette efterfølges af fase 2, hvor nivolumab administreres som monoterapi intravenøst, enten som 240 mg hver 2. uge **eller** som 480 mg hver 4. uge, som angivet i Tabel 1. For monoterapifasen, bør den første dosis af nivolumab administreres;

- 3 uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination, hvis der anvendes 240 mg hver 2. uge; eller
- 6 uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination, hvis der anvendes 480 mg hver 4. uge.

**Tabel 1: Anbefalede doser og infusionstider for intravenøs administration af ipilimumab og nivolumab i kombination**

	Kombinationsfase, hver 3. uge for 4 doseringscykluser	Monoterapifase
<b>Nivolumab</b>	1 mg/kg over 30 minutter	240 mg hver 2. uge over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uge over 60 minutter
<b>Ipilimumab</b>	3 mg/kg over 90 minutter	-

### Renalcellekarinom

Den anbefalede dosis er 1 mg/kg ipilimumab i kombination med 3 mg/kg nivolumab administreret intravenøst hver 3. uge for de første 4 doser. Dette efterfølges af fase 2, hvor nivolumab administreres som monoterapi intravenøst, enten som 240 mg hver 2. uge **eller** som 480 mg hver 4. uge, som angivet i Tabel 2. For monoterapifasen, bør den første dosis af nivolumab administreres;

- 3 uger efter den sidste dosis af ipilimumab og nivolumab i kombination, hvis der anvendes 240 mg hver 2. uge; eller
- 6 uger efter den sidste dosis af ipilimumab og nivolumab i kombination, hvis der anvendes 480 mg hver 4. uge.

**Tabel 2: Anbefalede doser og infusionstider for intravenøs administration af ipilimumab og nivolumab i kombination**

	Kombinationsfase, hver 3. uge for 4 doseringscykluser	Monoterapifase
<b>Nivolumab</b>	3 mg/kg over 30 minutter	240 mg hver 2. uge over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uge over 60 minutter
<b>Ipilimumab</b>	1 mg/kg over 30 minutter	-

Behandling med YERVOY i kombination med nivolumab bør fortsættes for de fire doser i kombinationsterapi, så længe der observeres en klinisk gavnlige effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen. Der er set atypisk respons (dvs. en indledende forbigående øgning af

tumorstørrelse eller små nye læsioner i de første få måneder efterfulgt af tumorreduktion). Det anbefales at fortsætte behandlingen med YERVOY i kombination med nivolumab hos klinisk stabile patienter, der indledningsvist udviser tegn på sygdomsprogression, indtil sygdomsprogression er bekræftet.

Kontrol af levertal og thyroideafunktionen skal vurderes inden behandlingsstart og inden hver YERVOY-dosis. Derudover skal alle tegn eller symptomer på immunrelaterede bivirkninger, herunder diarre og colitis, vurderes under behandling med YERVOY (se Tabel 3A, 3B og pkt. 4.4).

#### *Børn under 12 år*

Ipilimumabs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

#### *Permanent seponering af behandling eller udsættelse af dosis*

Behandling af immunrelaterede bivirkninger kan nødvendiggøre udsættelse af en dosis eller permanent seponering af YERVOY og påbegyndelse af behandling med systemisk højdosis kortikosteroid. I visse tilfælde kan samtidig behandling med anden immunsuppressiv behandling overvejes (se pkt. 4.4).

Dosisstigning eller -reduktion frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig.

Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser fremgår af Tabel 3A og 3B for YERVOY som monoterapi og af Tabel 3C for YERVOY i kombination med nivolumab eller administration af anden fase af behandlingen (nivolumab som monoterapi) efterfulgt af kombinationsbehandling. Detaljerede retningslinjer for behandling af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

<b>Tabel 3A                      Hvornår bør YERVOY som monoterapi seponeres permanent</b>	
<b>YERVOY skal seponeres permanent hos patienter med følgende bivirkninger. Håndtering af sådanne bivirkninger kan også kræve behandling med systemisk højdosis kortikosteroid, hvis det er vist eller ved mistanke om, at de er immunrelaterede (se pkt. 4.4 for detaljerede retningslinjer for behandling).</b>	
<b><u>Svære eller livstruende bivirkninger</u></b>	<b>NCI-CTCAE v4 Grad<sup>a</sup></b>
<b>Gastrointestinal:</b> Svære symptomer (mavesmerter, kraftig diarree eller signifikant ændring i hyppigheden af afføring, blod i afføringen, gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 diarree eller colitis</li> </ul>
<b>Hepatisk:</b> Svær forhøjelse af aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller total-bilirubin eller symptomer på hepatotoksicitet	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 forhøjelse i ASAT, ALAT eller total-bilirubin</li> </ul>
<b>Hud:</b> Livstruende hududslæt (herunder Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse) eller svær, udbredt pruritus, der påvirker daglige aktiviteter eller kræver medicinsk behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 4 udslæt eller Grad 3 pruritus</li> </ul>
<b>Neurologisk:</b> Nyopstået eller forværret svær motorisk eller sensorisk neuropati	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 motorisk eller sensorisk neuropati</li> </ul>
<b>Andre organsystemer<sup>b</sup>:</b> (f.eks. nefritis, pneumonitis, pancreatitis, ikke-infektøs myokarditis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq</math> Grad 3 immunrelaterede reaktioner<sup>c</sup></li> <li>▪ <math>\geq</math> Grad 2 for immunrelaterede øjensygdomme, der IKKE responderer på topikal immunosuppressiv behandling</li> </ul>

<sup>a</sup> Toksicitetsgrader er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>b</sup> Alle andre bivirkninger, som er vist eller mistænkes for at være immunrelaterede, bør klassificeres i henhold til CTCAE. Beslutningen om at seponere YERVOY bør være baseret på sværhedsgrad.

<sup>c</sup> Patienter med svær (Grad 3 eller 4) endokrinopati, som kontrolleres med hormonsubstitutionsbehandling, kan eventuelt fortsætte med behandlingen.

<b>Tabel 3B                      Hvornår bør en planlagt dosis af YERVOY som monoterapi udsættes</b>	
<b>YERVOY-dosis<sup>a</sup> udsættes hos patienter med følgende bivirkninger. Se pkt. 4.4 for udførlige retningslinjer for behandling.</b>	
<b><u>Lette til moderate immunrelaterede bivirkninger</u></b>	<b>Handling</b>
<b>Gastrointestinal:</b> Moderat diarre eller colitis, som enten ikke kontrolleres med medicinsk behandling eller vedvarer (5-7 dage) eller recidiverer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udsæt dosis indtil bivirkning svinder til Grad 1 eller Grad 0 (eller vender tilbage til samme niveau som ved behandlingsstart).</li> <li>2. Hvis remission, genoptages behandling.<sup>d</sup></li> <li>3. Hvis remission ikke er indtrådt, udsættes doserne fortsat indtil remission, hvorefter behandlingen genoptages.</li> <li>4. YERVOY seponeres hvis remission til Grad 1 eller Grad 0 eller tilbagevenden til samme niveau som ved behandlingsstart ikke indtræder.</li> </ol>
<b>Hepatisk:</b> Grad 2 forhøjelse i ASAT, ALAT eller total-bilirubin	
<b>Hud:</b> Moderat til svær (Grad 3) <sup>b</sup> hududslæt eller (Grad 2) udbredt/intenst pruritus uanset ætiologi	
<b>Endokrin:</b> Alvorlige bivirkninger i de endokrine kirtler, som f.eks. hypophysitis og tyroiditis, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling eller højdosis immunosuppressiv behandling	
<b>Neurologisk:</b> Moderat (Grad 2) <sup>b</sup> uforklarlig motorisk neuropati, muskelsvaghed eller sensorisk neuropati (som varer i mere end 4 dage)	
<b>Andre moderate bivirkninger<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> Dosisreduktion af YERVOY frarådes.

<sup>b</sup> Toksicitetsgrader er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>c</sup> Alle andre bivirkninger i organsystemet, der anses for at være immunrelaterede, bør klassificeres i henhold til CTCAE. Beslutningen om at udsætte en dosis bør være baseret på sværhedsgrad.

<sup>d</sup> Indtil administration af alle 4 doser eller 16 uger efter første dosis afhængigt af, hvad der indtræder først.

**Tabel 3C: Anbefalede modifikationer for YERVOY i kombination med nivolumab eller administration af anden fase af behandlingen (nivolumab monoterapi) efterfulgt af kombinationsbehandling**

<b>Immunrelateret bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad</b>	<b>Behandlingsmodifikation</b>
Immunrelateret pneumonitis	Grad 2 pneumonitis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, radiografiske anormaliteter bedres, og behandling med kortikosteroider er afsluttet
	Grad 3 eller 4 pneumonitis	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret colitis	Grad 2 diarré eller colitis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroider er afsluttet
	Grad 3 eller 4 diarré eller colitis	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret hepatitis	Grad 2 forhøjelse af aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller total-bilirubin	Dosis/doser udsættes, indtil laboratorieværdierne vender tilbage til <i>baseline</i> , og eventuel behandling med kortikosteroider er afsluttet
	Grad 3 eller 4 forhøjelse i ASAT, ALAT eller total-bilirubin	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion	Grad 2 eller 3 kreatininstigning	Dosis/doser udsættes, indtil kreatinin vender tilbage til <i>baseline</i> , og behandling med kortikosteroider er afsluttet
	Grad 4 kreatininstigning	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelaterede endokrinopater	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypothyroidisme, hypertyroidisme, hypofysitis, Grad 2 binyrebarkinsufficiens	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroider (for symptomer på akut inflammation) er afsluttet. Behandlingen bør fortsættes under hormonsubstitutionsbehandling <sup>a</sup> så længe, der ikke er symptomer
	Grad 3 diabetes	
	Grad 4 hypothyroidisme Grad 4 hypertyroidisme Grad 4 hypofysitis	Behandlingen seponeres permanent
	Grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens Grad 4 diabetes	
Immunrelaterede hudbivirkninger	Grad 3 udslæt	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og behandling med kortikosteroider er afsluttet
	Grad 4 udslæt	Behandlingen seponeres permanent
	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.4)
Immunrelateret myocarditis	Grad 2 myocarditis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og behandling med kortikosteroider er afsluttet <sup>b</sup>

**Tabel 3C: Anbefalede modifikationer for YERVOY i kombination med nivolumab eller administration af anden fase af behandlingen (nivolumab monoterapi) efterfulgt af kombinationsbehandling**

	Grad 3 eller 4 myocarditis	Behandlingen seponeres permanent
	Grad 3 (første forekomst)	Dosis/doser udsættes
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 4 eller recidiverende grad 3; vedvarende grad 2 eller 3 på trods af behandlingsmodifikation; ikke muligt at reducere kortikosteroiddosis til 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed	Behandlingen seponeres permanent

Bemærk: Toksicitetsgrader er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Anbefalinger for hormonsubstitutionsbehandling er beskrevet i pkt. 4.4.

<sup>b</sup> Sikkerheden ved at genoptage behandlingen med ipilimumab i kombination med nivolumab hos patienter, der tidligere har haft immunrelateret myocarditis, kendes ikke.

YERVOY i kombination med nivolumab skal seponeres permanent ved:

- Grad 4 eller tilbagevendende grad 3 bivirkninger;
- Vedvarende grad 2 eller 3 bivirkninger trods behandling.

Når YERVOY administreres i kombination med nivolumab og dosering af det ene stof udsættes, skal dosering af det andet stof ligeledes udsættes. Hvis dosering genoptages efter at have været udsat, kan enten kombinationsbehandling eller nivolumab-monoterapi genoptages baseret på en vurdering af den enkelte patient.

#### Særlige populationer

##### *Pædiatrisk population*

YERVOYs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt. Der foreligger meget begrænsede data. YERVOY bør ikke anvendes til børn under 12 år.

##### *Ældre*

Der blev ikke rapporteret om nogen generel forskel på sikkerhed eller virkning mellem ældre ( $\geq 65$  år) og yngre patienter ( $< 65$  år). Data fra førstelinje RCC-patienter  $\geq 75$  år er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population (se pkt. 5.1). Det er ikke nødvendigt med dosisjustering til denne population (se pkt. 5.1).

##### *Nedsat nyrefunktion*

YERVOYs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske resultater fra denne population er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

YERVOYs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på populationsfarmakokinetiske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). YERVOY skal administreres med forsigtighed til patienter med aminotransferaseniveauer  $\geq 5$  x ULN (øvre grænse for normalområdet) eller bilirubinniveauer  $> 3$  x ULN ved behandlingsstart (se pkt. 5.1).

#### Administration



YERVOY er til intravenøs anvendelse. Den anbefalede infusionsperiode er 30 eller 90 minutter, afhængigt af dosen.

YERVOY kan anvendes til intravenøs administration uden fortynding eller kan fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske til en koncentration på mellem 1 og 4 mg/ml.

YERVOY må ikke administreres intravenøst som hurtig bolus ("push injection") eller bolusinjektion.

Når YERVOY administreres i kombination med nivolumab, skal nivolumab administreres først og efterfølges af YERVOY på den samme dag. Der skal anvendes separate infusionsposer og -filtre til hver infusion.

For instruktioner om forberedelse og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Ipilimumab i kombination med nivolumab

Når ipilimumab administreres i kombination med nivolumab, bør produktresuméet for nivolumab læses inden behandlingen indledes. Se produktresuméet for nivolumab for at få yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler forbundet med behandling med nivolumab. De fleste immunrelaterede bivirkninger forbedredes eller forsvandt med passende behandling, herunder kortikosteroidbehandling og behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2). Immunrelaterede bivirkninger forekom med større hyppighed, når nivolumab blev administreret i kombination med ipilimumab sammenlignet med nivolumab som monoterapi.

Kardielle og pulmonale bivirkninger, herunder lungeemboli, er også rapporteret i forbindelse med kombinationsbehandling. Patienterne bør monitoreres løbende for kardielle og pulmonale bivirkninger. Før og regelmæssigt under behandlingen bør patienten monitoreres for kliniske tegn, symptomer og abnorme laboratorieværdier, som kan være tegn på elektrolytforstyrrelser og dehydrering. Ipilimumab i kombination med nivolumab bør seponeres ved livstruende eller tilbagevendende alvorlige kardielle og pulmonale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Patienterne bør monitoreres løbende (som minimum i op til 5 måneder efter den sidste dosis), da bivirkninger ved ipilimumab i kombination med nivolumab kan opstå på et hvilket tidspunkt under eller efter seponering af behandlingen.

#### Immunrelaterede reaktioner

Ipilimumab er associeret med inflammatoriske bivirkninger forårsaget af øget eller overdreven immunaktivitet (immunrelaterede bivirkninger), hvilket sandsynligvis er relateret til dets virkningsmekanisme. Immunrelaterede bivirkninger, som kan være svære eller livstruende, kan omfatte mave-tarmkanal, lever, hud, nervesystemet, det endokrine system eller andre organsystemer. Mens de fleste immunrelaterede bivirkninger opstod i induktionsperioden, er der også rapporter om sent opståede bivirkninger måneder efter den sidste ipilimumab-dosis. Medmindre der er identificeret en alternativ ætiologi, skal diarré, hyppigere afføring, blod i afføringen, forhøjelse af levertallene, udslæt og endokrinopati betragtes som inflammatoriske og relaterede til ipilimumab. Tidlig diagnose og passende behandling er væsentlig for at minimere livstruende komplikationer.

Systemiske højdosis kortikosteroider med eller uden yderligere immunsuppressiv terapi kan være nødvendig til behandling af alvorlige immunrelaterede bivirkninger. Specifikke retningslinjer for behandling af immunrelaterede bivirkninger i forbindelse med ipilimumab som monoterapi og i kombination med nivolumab er beskrevet nedenfor.

Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og kortikosteroider administreres. Hvis immunsuppression med kortikosteroider anvendes til behandling af en bivirkning, der er opstået som følge af en kombinationsbehandling, skal nedtrapning over mindst 1 måned initieres, når der er opnået bedring. Hurtig nedtrapning kan medføre forværring eller tilbagevenden af bivirkningen. Non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling bør tilføjes, hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroider.

Ipilimumab i kombination med nivolumab bør ikke genoptages, mens patienten får immunsuppressive doser af kortikosteroid eller anden immunsuppressiv behandling. Antibiotika bør anvendes profylaktisk for at forebygge opportunistiske infektioner hos patienter, der får immunsuppressiv behandling.

Ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

#### Immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger

##### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab er associeret med svære immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger. Der er rapporteret om dødsfald på grund af gastrointestinal perforation i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

Hos patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom, som fik Ipilimumab 3 mg/kg monoterapi i et fase 3 studie (MDX010-20, se pkt. 5.1), var mediantiden til indtræden af svære eller dødelige (Grad 3-5) immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger 8 uger (5 til 13 uger) efter behandlingsstart. Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør af bivirkningerne (defineret som bedring til let [Grad 1] eller derunder eller til samme sværhedsgrad som ved behandlingsstart) i de fleste tilfælde (90 %) med en mediantid på 4 uger (0,6 til 22 uger) fra indtræden til remission/ophør.

Patienten skal monitoreres for gastrointestinale tegn og symptomer, der kan indikere immunrelateret colitis eller gastrointestinal perforation. Den kliniske tilstand kan omfatte diarre, hyppigere afføring, mavesmerter eller hæmatokesi, med eller uden feber. I kliniske forsøg var immunrelateret colitis associeret med tegn på slimhindeinflammation, med eller uden ulceration samt infiltration af lymfocytter og neutrofile granulocytter. Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af cytomegalovirus (CMV)-infektion/reaktivering hos patienter med kortikosteroid-refraktær immunrelateret colitis. Afføringen bør undersøges for infektioner ved forekomst af diarré eller colitis for at udelukke infektiøse eller alternative ætiologier.

Anbefalinger for behandling af diarre eller colitis er baseret på symptomernes sværhedsgrad (ifølge NCI-CTCAE v4 graduering af sværhedsgrad). Patienter med let til moderat (Grad 1 eller 2) diarre (en stigning på op til 6 gange afføring pr. dag) eller mistænkt let til moderat colitis (f.eks. mavesmerter eller blod i afføringen) kan eventuelt fortsætte med ipilimumab. Symptomatisk behandling (f.eks. loperamid, væsketilskud) og tæt monitorering tilrådes. Hvis lette til moderate symptomer opstår igen eller vedvarer i 5-7 dage, bør den planlagte dosis ipilimumab udsættes og behandling med kortikosteroider (f.eks. prednison 1 mg/kg oralt en gang dagligt eller tilsvarende) initieres. Hvis remission/ophør til Grad 0-1 eller tilbagevenden til samme niveau som ved behandlingsstart indtræder, kan ipilimumab genoptages (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos patienter med svær (Grad 3 eller 4) diarre eller colitis (se pkt. 4.2), og intravenøs systemisk behandling med højdosis kortikosteroid bør straks initieres. (I kliniske forsøg har man anvendt methylprednisolon 2 mg/kg/dag). Når først diarre og andre

symptomer er under kontrol, bør initiering af nedtrapning af kortikosteroiddosis baseres på en klinisk vurdering. I kliniske forsøg resulterede hurtig nedtrapning (over en periode på < 1 måned) i tilbagefald af diarre eller colitis hos nogle patienter. Patienten skal undersøges for tegn på gastrointestinal perforation eller peritonitis.

Erfaringen fra kliniske forsøg vedrørende behandling af kortikosteroid-refraktær diarre eller colitis er begrænset. Det bør overvejes at tilføje et andet immunosuppressivt stof til kortikosteroid-behandlingen ved kortikosteroid-refraktær immunrelateret colitis, hvis andre årsager er udelukket (herunder cytomegalovirus (CMV)-infektion/reakivering, som vurderet ved viral PCR på biopsi, og andre virale, bakterielle og parasitære ætiologier). I kliniske forsøg blev der tilføjet en enkelt dosis infliximab 5 mg/kg, medmindre det var kontraindiceret. Infliximab må ikke anvendes ved mistanke om gastrointestinal perforation eller sepsis (se produktresuméet for infliximab).

### Immunrelateret colitis

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Svær diarré eller colitis er observeret med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for diarré og yderligere symptomer på colitis, f.eks. abdominalsmerter og slim eller blod i afføringen. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 4 diarré eller colitis skal ipilimumab i kombination med nivolumab seponeres permanent, og kortikosteroider skal initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag.

Ved grad 3 diarré eller colitis, som observeres med ipilimumab i kombination med nivolumab, skal behandlingen seponeres permanent, og kortikosteroider skal initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 diarré eller colitis udsættes ipilimumab i kombination med nivolumab. Vedvarende diarré eller colitis bør behandles med kortikosteroider med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 0,5-1 mg/kg/dag. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelle kortikosteroider. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring på trods af initiering af kortikosteroider, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag, og ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent.

### Immunrelateret pneumonitis

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Svær pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, herunder dødelige tilfælde, er set med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis, f.eks. radiografiske ændringer (f.eks. små fokale matglasforandringer (*ground glass opacities*), pletvis infiltration), dyspnø og hypoksi. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitis skal ipilimumab i kombination med nivolumab seponeres permanent, og kortikosteroider skal initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 2-4 mg/kg/dag.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitis bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og kortikosteroider initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1 mg/kg/dag. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring på trods af initiering af kortikosteroider, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med methylprednisolon 2-4 mg/kg/dag, og ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent.

## Immunrelateret hepatotoksicitet

### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab er associeret med alvorlig immunrelateret levertoksicitet. Der er rapporteret om dødelig leversvigt i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

Hos patienter, som fik ipilimumab 3 mg/kg monoterapi i MDX010-20, indtrådte moderat til svær eller dødelig (Grad 2-5) immunrelateret levertoksicitet mellem 3 til 9 uger efter behandlingsstart. Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør efter 0,7 til 2 uger.

Leveraminotransferaser og bilirubin skal vurderes, inden hver ipilimumab-dosis indgives, da tidlige laboratorieændringer kan være tegn på nyopstået immunrelateret hepatitis (se pkt. 4.2). Forhøjede levertal kan opstå uden kliniske symptomer. Stigninger i ASAT og ALAT eller total-bilirubin bør vurderes for at udelukke andre årsager til leverskade, som f.eks. infektioner, tumorprogression eller samtidig medicinering og bør monitoreres indtil remission/ophør. Leverbiopsier fra patienter, som havde immunrelateret levertoksicitet, viste tegn på akut inflammation (neutrofile granulocytter, lymfocytter og makrofager).

Hos patienter med Grad 2 aminotransferase eller total-bilirubin forhøjelse, bør den planlagte dosis af ipilimumab udsættes, og levertallene skal monitoreres indtil remission/ophør. Efter forbedring kan ipilimumab eventuelt genoptages (se pkt. 4.2).

Hos patienter med Grad 3 eller 4 aminotransferase eller total-bilirubin forhøjelse, skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2), og intravenøs behandling med systemisk højdosis kortikosteroid (f.eks. methylprednisolon 2 mg/kg dagligt eller tilsvarende) bør straks initieres. Hos disse patienter skal levertallene monitoreres, indtil de igen er normale. Når først symptomerne er forsvundet, og levertallene viser vedvarende forbedring eller vender tilbage til udgangsniveauet, bør initiering af nedtrapning af kortikosteroid-dosis baseres på en klinisk vurdering. Nedtrapningen bør foregå over en periode på mindst 1 måned. Forhøjede levertal under nedtrapningen kan behandles med en øget dosis kortikosteroid og en langsommere nedtrapning.

Hos patienter med signifikant forhøjede levertal, som er refraktære over for kortikosteroid-behandling, kan det overvejes at tilføje et supplerende immunosuppressivt middel. I kliniske forsøg blev mycophenolatmofetil anvendt til patienter, der ikke responderede på kortikosteroid-behandling, eller som havde forhøjede levertal under kortikosteroidnedtrapningen, og som ikke responderede på en øget dosis kortikosteroid (se produktresumeeet for mycophenolatmofetil).

### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Svær hepatitis er observeret med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på hepatitis, f.eks. forhøjet aminotransferase og total-bilirubin. Infektøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase eller total-bilirubin seponeres ipilimumab i kombination med nivolumab permanent, og kortikosteroider initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 forhøjelse af aminotransferase eller total-bilirubin udsættes ipilimumab i kombination med nivolumab. Vedvarende forhøjelser af disse laborativærdier bør behandles med kortikosteroider med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 0,5-1 mg/kg/dag. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelle kortikosteroider. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring på trods af initiering af kortikosteroider, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag, og ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent.

## Immunrelaterede hudbivirkninger

Der skal udvises forsigtighed, hvis brugen af ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab overvejes til en patient, der har oplevet en alvorlig eller livstruende hudrelateret bivirkning under tidligere immunstimulerende cancerbehandling.

### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab er associeret med svære hudbivirkninger, som kan være immunrelaterede. Sjældne tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (inklusive Stevens-Johnsons syndrom) er blevet observeret, nogle med dødelig udgang. Sjældne tilfælde af lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er også blevet rapporteret i kliniske forsøg og under anvendelse efter markedsføring (se pkt. 4.8).

DRESS viser sig som udslæt med eosinofili forbundet med en eller flere af følgende kendetegn: feber, lymfadenopati, ansigtsødem og påvirkning af indre organer (lever, nyrer, lunger). DRESS kan være kendetegnet ved en lang latenstid (to til otte uger) mellem lægemiddeldeleksponering og sygdomsdebut.

Ipilimumab-induceret udslæt og pruritus var hovedsageligt let eller moderat (Grad 1 eller 2) og responderede på symptomatisk behandling. Hos patienter, der fik ipilimumab 3 mg/kg monoterapi i MDX010-20, indtrådte moderate til svære eller dødelige (Grad 2-5) hudbivirkninger med en mediantid på 3 uger (0,9-16 uger) efter behandlingsstart. Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør i de fleste tilfælde (87 %) med en mediantid på 5 uger (0,6 til 29 uger) fra indtræden til remission/ophør.

Behandling af ipilimumab-induceret udslæt og pruritus bør være baseret på sværhedsgrad. Patienter med lette til moderate (Grad 1 eller 2) udslæt kan fortsætte med ipilimumab med symptomatisk behandling (f.eks. antihistaminer). Ved let til moderat udslæt eller let pruritus, som vedvarer i 1 til 2 uger og ikke bedres med topikale kortikosteroider, bør oral kortikosteroid-behandling initieres (f.eks. prednison 1 mg/kg en gang dagligt eller tilsvarende).

Hos patienter med svært (Grad 3) udslæt bør den planlagte dosis af ipilimumab udsættes. Hvis de første symptomer bedres til let (Grad 1) eller ophører, kan behandling med ipilimumab genoptages (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos patienter med meget svær (Grad 4) udslæt eller svær (Grad 3) pruritus (se pkt. 4.2), og intravenøs behandling med systemisk højdosis kortikosteroid (f.eks. methylprednisolon 2 mg/kg/dag) bør straks initieres. Når først udslæt eller pruritus er under kontrol, bør initiering af nedtrapning af kortikosteroid-dosis baseres på en klinisk vurdering. Nedtrapningen bør foregå over en periode på mindst 1 måned.

### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Der er observeret alvorligt udslæt med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8).

Ipilimumab i kombination med nivolumab skal udsættes ved grad 3 udslæt og seponeres ved grad 4 udslæt. Alvorligt udslæt skal behandles med højdosis-kortikosteroid med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag.

Der er observeret sjældne tilfælde af SJS og TEN, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Hvis der opstår symptomer eller tegn på SJS eller TEN, skal behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab seponeres og patienten henvises til en specialafdeling til vurdering og behandling. Permanent seponering af behandlingen anbefales, hvis patienten har udviklet SJS eller TEN i forbindelse med behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.2).

## Immunrelaterede neurologiske bivirkninger

### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab er associeret med svære immunrelaterede neurologiske bivirkninger. Der er rapporteret om dødelig Guillain-Barré syndrom i kliniske forsøg. Der er også rapporteret om myasthenia

gravis-lignende symptomer (se pkt. 4.8). Patienter kan udvikle nedsat muskelkraft. Der kan også forekomme sensorisk neuropati.

Uforklarlig motorisk neuropati, nedsat muskelkraft eller sensorisk neuropati, der varer > 4 dage skal evalueres, og ikke-inflammatoriske årsager såsom sygdomsprogression, infektioner, metaboliske syndromer og samtidig medicinering bør udelukkes. Hos patienter med moderat (Grad 2) neuropati (motorisk med eller uden sensorisk komponent), der sandsynligvis er relateret til ipilimumab, bør den planlagte dosis udsættes. Hvis de neurologiske symptomer forsvinder eller remitterer til udgangsniveauet, kan patienten genoptage ipilimumab (se pkt. 4.2).

Ipilimumab skal seponeres permanent hos patienter med svær (Grad 3 eller 4) sensorisk neuropati, der formodes at være relateret til ipilimumab (se pkt. 4.2). Patienter skal behandles i overensstemmelse med lokale retningslinjer for behandling af sensorisk neuropati, og intravenøs behandling med kortikosteroider (f.eks. methylprednisolon 2 mg/kg/dag) bør straks initieres.

Progressive tegn på motorisk neuropati skal betragtes som immunrelaterede og behandles i overensstemmelse hermed. ipilimumab skal seponeres permanent hos patienter med svær (Grad 3 eller 4) motorisk neuropati uanset årsagen (se pkt. 4.2).

#### Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

##### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Svær nefritis og nedsat nyrefunktion er observeret med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på nefritis eller nedsat nyrefunktion. Størstedelen af patienterne får asymptomatisk stigning i serumkreatinin. Sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 4 stigning i serumkreatinin skal ipilimumab i kombination med nivolumab seponeres permanent, og kortikosteroider bør initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 eller 3 stigning i serumkreatinin bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes, og kortikosteroider initieres med en dosis ækvivalent med methylprednisolon 0,5-1 mg/kg/dag. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring på trods af initiering af kortikosteroider, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag, og ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent.

#### Immunrelateret endokrinopati

##### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab kan forårsage inflammation i de endokrine organer, som manifesterer sig som hypophysitis, hypopituitarisme, binyrebarkinsufficiens og hypothyroidisme (se pkt. 4.8). Patienter kan udvikle uspecifikke symptomer, som kan ligne andre årsager som f.eks. hjernemetastaser eller den underliggende sygdom. De mest almindelige kliniske tilstande omfatter hovedpine og træthed. Symptomerne kan også omfatte synsfeilsdefekter, adfærdsændringer, elektrolytforstyrrelser og hypotension. Akut binyrebarkinsufficiens som årsag til patientens symptomer skal udelukkes. Den kliniske erfaring med ipilimumab-associeret endokrinopati er begrænset.

Hos patienter, som fik ipilimumab 3 mg/kg monoterapi i MDX010-20, indtrådte moderat til svær (Grad 2-4) immunrelateret endokrinopati fra 7 til næsten 20 uger efter behandlingsstart. Immunrelateret endokrinopati, der blev observeret i kliniske forsøg, blev generelt behandlet med immunsuppressiv behandling og hormonsubstitutionsbehandling.

Hvis der er tegn på akut binyrebarkinsufficiens, som f.eks. svær dehydrering, hypotension eller shock, anbefales øjeblikkelig intravenøs administration af kortikosteroider med mineralkortikoid aktivitet, og patienten skal undersøges for sepsis eller infektioner. Hvis der er tegn på binyrebarkinsufficiens, men

patienten ikke befinder sig i adrenal krise, bør yderligere undersøgelser overvejes, herunder laboratorieundersøgelser og billeddiagnostik. En vurdering af laboratorieresultater som led i undersøgelse af den endokrine funktion bør udføres, inden behandlingen med kortikosteroider indledes. Hvis pituitær scanning eller laboratorieundersøgelser af endokrinfunktionen er abnorme, anbefales et kort behandlingsforløb med højdosis kortikosteroid (f.eks. dexamethason 4 mg hver 6 time eller tilsvarende) til behandling af inflammationen i den påvirkede glandel, og den planlagte ipilimumab-dosis bør udsættes (se pkt. 4.2). Det vides endnu ikke, om kortikosteroid-behandling ophæver dysfunktionen i glandlen. Passende hormonsubstitutionsbehandling bør også initieres. Langtidsbehandling med hormonsubstitution kan være nødvendigt.

Når først symptomerne eller de laboratiemæssige abnormaliteter er under kontrol og en generel bedring hos patienten er tydelig, kan behandlingen med YERVOY genoptages og initiering af nedtrapning af kortikosteroid-dosis bør baseres på en klinisk vurdering. Nedtrapningen bør foregå over en periode på mindst 1 måned.

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Svære endokrinopater, herunder hypothyroidisme, hypertyroidisme, binyrebarkinsufficiens (herunder sekundær adrenokortikal insufficiens), hypofysitis (herunder hypopituitarisme), diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose, er observeret med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater, hyperglykæmi og ændringer i thyroideafunktionen (i begyndelsen af behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk evaluering). Patienterne kan opleve træthed, hovedpine, ændring i mental tilstand, abdominalsmerter, ændret afføringsmønster og hypotension eller uspecifikke symptomer, der kan minde om andre ætiologier, f.eks. hjernemetastaser eller underliggende sygdom. Tegn og symptomer på endokrinopater skal anses for at være immunrelaterede, medmindre en anden ætologi er identificeret.

Ved symptomatisk hypothyroidisme bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og substitutionsbehandling med thyroideahormon initieres efter behov. Ved symptomatisk hyperthyroidisme bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og antityroide lægemidler initieres efter behov. Kortikosteroider i en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag bør også overvejes, hvis der er mistanke om akut inflammation i thyroidea. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelle kortikosteroider. Thyroideafunktionen bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes. Ipilimumab i kombination with nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af livstruende hypertyroidisme eller hypothyroidisme.

Ved symptomatisk grad 2 binyrebarkinsufficiens bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og fysiologisk kortikosteroidsubstitution initieres efter behov. Ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af svær (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyrebarkinsufficiens. Binyrebarkfunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende kortikosteroidsubstitution anvendes.

Ved symptomatisk grad 2 eller 3 hypofysitis bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og hormonsubstitution initieres efter behov. Kortikosteroider i en dosis ækvivalent med methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag bør også overvejes, hvis der er mistanke om akut inflammation i hypofysen. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelle kortikosteroider. Ipilimumab i kombination with nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af livstruende (grad 4) hypofysitis. Hypofysefunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes.

Ved symptomatisk diabetes bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og insulinbehandling initieres efter behov. Blodglukose bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende insulinbehandling anvendes. Ipilimumab i kombination with nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af livstruende diabetes.

## Infusionsreaktion

### *Ipilimumab som monoterapi eller i kombination med nivolumab*

Der er rapporteret om svære infusionsreaktioner i kliniske studier med ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.8). I tilfælde af en svær eller livstruende infusionsreaktion skal infusionen med ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab seponeres og passende medicinsk behandling gives. Patienter, der oplever lette eller moderate infusionsreaktioner, kan få ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab under nøje overvågning og med anvendelse af præmedicinering i henhold til gældende lokale retningslinjer for profylakse mod infusionsreaktioner.

## Andre immunrelaterede bivirkninger

### *Ipilimumab som monoterapi*

Følgende bivirkninger, som formodes at være immunrelaterede, er rapporteret hos patienter, i behandling med ipilimumab 3 mg/kg monoterapi i MDX010-20: uveitis, eosinofili, lipaseforhøjelse og glomerulonefritis. Derudover er der rapporteret om iritis, hæmolytisk anæmi, amylaseforhøjelser, multiorgansvigt og pneumonitis hos patienter i behandling med ipilimumab 3 mg/kg + gp100 peptidvaccine i MDX010-20. Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada syndrom og serøs nethindeløsning (se pkt. 4.8).

Hvis disse bivirkninger er svære (Grad 3 eller 4), kan det være nødvendigt med omgående systemisk højdosis kortikosteroid-behandling og seponering af ipilimumab (se pkt. 4.2). Til behandling af ipilimumab-relateret uveitis, iritis, serøs nethindeløsning eller episcleritis bør kortikosteroid-øjendråber overvejes, hvis medicinsk indiceret. Der er rapporteret om forbigående synstab hos patienter med ipilimumab-relaterede øjeninflammationer.

### *Ipilimumab som monoterapi eller i kombination med en PD-1- eller PD-L1-hæmmer*

Hæmatofagisk histiocytose er blevet rapporteret i forbindelse med ipilimumab-terapi. Bivirkningen responderede i de fleste tilfælde godt på behandling med kortikosteroider. I de fleste rapporterede tilfælde har der været tidligere eller samtidig behandling med PD-1- eller PD-L1-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed når ipilimumab administreres efter forudgående behandling eller kombinationsbehandling med en PD-1- eller PD-L1-hæmmer.

### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

I kliniske studier blev der på tværs af doser og tumortyper rapporteret følgende immunrelaterede bivirkninger hos færre end 1 % af de patienter, der blev behandlet med ipilimumab i kombination med nivolumab: pancreatitis, uveitis, demyelinisering, autoimmun neuropati (herunder facial og nervus abducens parese), Guillain-Barré syndrom, myasthenia gravis, myastenisk syndrom, aseptisk meningitis, encephalitis, gastritis, sarkoidose, duodenitis, myositis, myokarditis og rhabdomyolyse. Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada syndrom og serøs nethindeløsning (se pkt. 4.8). Der er rapporteret om forbigående synstab hos patienter med ipilimumab-relaterede øjeninflammationer.

Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes og kortikosteroider administreres. Når der indtræder bedring, kan ipilimumab i kombination med nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Ipilimumab i kombination med nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

Tilfælde af myotoksicitet (myositis, myokarditis og rhabdomyolyse), herunder tilfælde med dødelig udgang, er rapporteret med ipilimumab i kombination med nivolumab. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer på myotoksicitet, skal patienten nøje overvåges og straks henvises til en specialist for vurdering og behandling. Afhængigt af sværhedsgraden af myotoksicitet skal behandlingen med



ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes eller seponeres (se pkt. 4.2) og passende behandling iværksættes.

Myocarditis skal i særdeleshed vurderes som en mulig diagnose. Patienter med hjerte- eller hjerte-lunge-symptomer skal vurderes for potentiel myocarditis. Ved mistanke om myocarditis skal høj dosis steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller methylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) omgående initieres, og en kardiologisk konsultation med en diagnostisk undersøgelse i henhold til de gældende kliniske retningslinjer skal hurtigt udføres. Så snart diagnosen myocarditis er fastslået, skal ipilimumab i kombination med nivolumab udsættes eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

#### Sygdomsspecifikke forsigtighedsregler

##### *Melanom*

Patienter med okulært melanom, primært CNS-melanom og aktive hjernemetastaser blev ikke inkluderet i MDX010-20-forsøget (se pkt. 5.1).

Patienter med okulært melanom blev ikke inkluderet i det kliniske forsøg CA184-169. Imidlertid blev patienter med metastaser i hjernen inkluderet i dette forsøg, hvis de var fri for neurologiske symptomer relateret til de metastatiske hjernelæsioner, og hvis de ikke havde behov for eller havde fået systemisk behandling med kortikosteroider i 10 dage inden påbegyndelse af behandling med ipilimumab (se pkt. 5.1).

Patienter med okulært melanom, aktive hjernemetastaser og tidligere behandling med ipilimumab var ikke inkluderet i det pædiatriske forsøg CA184070 (se pkt. 5.1).

Patienter med okulært melanom, aktive hjernemetastaser og tidligere behandling med lægemidler, der virker målrettet på CTLA-4, PD-1, PDL-1 eller CD137, var ikke inkluderet i det pædiatriske forsøg CA184178 (se pkt. 5.1).

Patienter med en performance-score ved *baseline*  $\geq 2$ , aktive hjernemetastaser eller autoimmun sygdom og patienter, som havde fået systemiske immunsuppressiva før studieinklusion, blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg med ipilimumab i kombination med nivolumab. Patienter med okulært/uvealt melanom blev udelukket fra kliniske melanom-forsøg. Da der ikke foreligger data, bør nivolumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer og kun efter omhyggelig afvejning af de potentielle fordele/risici for hver enkelt patient.

I forhold til nivolumab-monoterapi er forbedring af PFS for kombinationen af ipilimumab og nivolumab udelukkende dokumenteret hos patienter med lav PD-L1-tumorekspression. Forbedringen af OS var sammenlignelig mellem ipilimumab med nivolumab og nivolumab som monoterapi hos patienter med høj PD-L1-tumorekspression (PD-L1  $\geq 1$  %). Før behandling med kombinationen indledes, bør lægen omhyggeligt vurdere den enkelte patient og tumorkarakteristika, samtidig med at observerede fordele og toksicitet ved kombinationen i forhold til nivolumab-monoterapi tages i betragtning (se pkt. 4.8 og 5.1).

##### *Brug af ipilimumab i kombination med nivolumab hos patienter med melanom med hurtigt progredierende sygdom.*

Lægen skal tage hensyn til den forsinkede virkning af ipilimumab i kombination med nivolumab, før behandling initieres hos patienter med hurtigt progredierende sygdom (se pkt. 5.1).

##### *Renalcellekarcinom*

Patienter med hjernemetastaser i anamnesen, aktiv autoimmun sygdom eller sygdomstilstande, der krævede systemisk immunsuppression, blev udelukket fra de kliniske studier med ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.5 og 5.1). Da der ikke foreligger data, bør ipilimumab i kombination med nivolumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer og kun efter omhyggelig afvejning af de potentielle fordele/risici for hver enkelt patient.

### Patienter med autoimmun sygdom

Patienter med autoimmun sygdom i anamnesen (med undtagelse af vitiligo og tilstrækkeligt kontrollerede endokrine mangeltilstande som f.eks. hypothyroidisme), herunder patienter, som har behov for systemisk immunosuppressiv behandling af eksisterende aktiv autoimmun sygdom eller til forebyggelse af organafstødning efter organtransplantation, blev ikke undersøgt i kliniske forsøg. Ipilimumab er en T-celle forstærker, der muliggør immunrespons (se pkt. 5.1) og kan påvirke immunosuppressiv behandling, hvilket kan medføre en forværring af den underliggende sygdom eller en øget risiko for organafstødning. Ipilimumab bør undgås hos patienter med alvorlig aktiv autoimmun sygdom, hvor yderligere immunaktivering er potentielt livstruende. Hos andre patienter med autoimmun sygdom i anamnesen bør ipilimumab anvendes med forsigtighed efter en omhyggelig og individuel vurdering af risici og fordele.

### Patienter på kontrolleret saltfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium pr. 10 ml hætteglas og 92 mg natrium pr. 40 ml hætteglas, svarende til henholdsvis 1,15 % og 4,60 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages hensyn til ved behandling af patienter, der er på en kontrolleret saltfattig diæt.

### Samtidig administration af vemurafenib

Ved et fase 1-studie blev der rapporteret om asymptomatiske Grad 3-stigninger i aminotransferaser (ALAT/ASAT  $> 5 \times$  ULN) og bilirubin (total-bilirubin  $> 3 \times$  ULN) ved samtidig administration af ipilimumab (3 mg/kg) og vemurafenib (960 mg to gange dagligt eller 720 mg to gange dagligt). På baggrund af disse præliminære data kan samtidig administration af ipilimumab og vemurafenib ikke anbefales.

### Sekventiel administration af vemurafenib

Et fase 2 forsøg har vist, at sekventiel behandling med vemurafenib efterfulgt af 10 mg/kg ipilimumab i patienter med BRAF-muteret metastatisk melanom gav anledning til højere incidens af Grad 3+ hudbivirkninger end behandling med ipilimumab alene. Forsigtighed skal udvises når ipilimumab administreres efter forudgående behandling med vemurafenib.

### Pædiatrisk population

Begrænsede, men ingen langsigtede, sikkerhedsdata er tilgængelige for brugen af ipilimumab hos unge på 12 år og derover.

Kun meget begrænsede data er tilgængelige for børn under 12 år. Derfor bør ipilimumab ikke anvendes til børn under 12 år.

Før ipilimumab monoterapi påbegyndes hos unge på 12 år og derover, anbefales det, at læger nøje evaluerer den individuelle patient og tager højde for den begrænsede mængde tilgængelige data, de observerede gunstige virkninger og toksiciteten af ipilimumab monoterapi i den pædiatriske population (se pkt. 4.8 og 5.1).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistof, som ikke metaboliseres af CYP-enzymet eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Der er i voksne blevet udført et lægemiddelinteraktionsstudie med ipilimumab administreret alene og i kombination med kemoterapi (dacarbazin eller paclitaxel/carboplatin), der undersøgte interaktion med CYP-isozymer (især CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 og CYP3A4) hos behandlingsnaive patienter med fremskredent melanom. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant farmakokinetisk

lægemiddelinteraktion mellem ipilimumab og paclitaxel/carboplatin, dacarbazin eller dets metabolit, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC).

#### Andre typer af interaktion

##### Kortikosteroider

Brug af systemiske kortikosteroider bør undgås, inden behandling med ipilimumab indledes, på grund af den potentielle risiko for, at de vil påvirke ipilimumabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid anvendes til behandling af immunrelaterede bivirkninger efter initiering af ipilimumab. Brugen af systemiske kortikosteroider efter initiering af ipilimumab-behandling synes ikke at nedsætte effekten af ipilimumab.

##### Antikoagulantia

Brugen af antikoagulantia vides at øge risikoen for gastrointestinal blødning. Eftersom gastrointestinal blødning er en bivirkning ved ipilimumab (se pkt. 4.8), bør patienter, som har brug for samtidig behandling med antikoagulantia, monitoreres tæt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige data fra anvendelse af ipilimumab til gravide kvinder. Reproduktionsstudier hos dyr har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Human IgG1 passerer placentabarrieren. Den potentielle risiko for fostret er ukendt. YERVOY bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko.

### Amning

Ipilimumab er vist at være til stede i meget små mængder i mælken hos cynomolgusaber, der blev behandlet i drægtighedsperioden. Det er ukendt, om ipilimumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af IgG1 i human mælk er generelt begrænset, og IgG1 har lav oral biotilgængelighed. Der forventes ikke nogen signifikant systemisk eksponering af barnet, ligesom der ikke forventes nogen påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn. På grund af risikoen for bivirkninger hos ammede spædbørn skal det under hensyntagen til fordelene for barnet ved amning og fordelene for kvinden ved behandling med YERVOY afgøres, hvorvidt amningen eller behandlingen med YERVOY skal afbrydes.

### Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af ipilimumabs virkning på fertilitet. Derfor er ipilimumabs virkning på fertiliteten hos hanner og hunner ukendt.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

YERVOY påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

På grund af potentielle bivirkninger som f.eks. træthed (se pkt. 4.8) bør patienten tilrådes at udvise forsigtighed under kørsel eller betjening af maskiner, indtil patienten med sikkerhed ved, at ipilimumab ikke påvirker hans/hendes evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Ipilimumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

#### a. Sammendrag af sikkerhedsprofil

Ipilimumab er blevet administreret til omkring 10.000 patienter i et klinisk program, der evaluerede brugen af YERVOY ved forskellige doser og tumortyper. Medmindre andet er angivet, afspejler

nedestående data eksponering for ipilimumab ved 3 mg/kg i kliniske forsøg ved melanom. I fase 3-studiet MDX010-20, (se pkt. 5.1), fik patienterne i gennemsnit 4 doser (1-4).

Ipilimumab er som oftest forbundet med bivirkninger, der skyldes øget eller overdreven immunaktivitet. De fleste af disse bivirkninger, hvoraf nogle er alvorlige, forsvandt efter initiering af passende medicinsk behandling eller seponering af ipilimumab (se pkt. 4.4 om behandling af immunrelaterede bivirkninger).

Hos patienter, der fik 3 mg/kg ipilimumab monoterapi i MDX010-20, var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 10$  % af patienterne) diarre, udslæt, pruritus, træthed, kvalme, opkastning, nedsat appetit og mavesmerter. Størstedelen var lette til moderate (Grad 1 eller 2). Behandlingen med *ipilimumab* blev seponeret på grund af bivirkninger hos 10 % af patienterne.

#### b. Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med fremskredent melanom, som blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kliniske forsøg (n= 767), og fra overvågning efter markedsføring, er opstillet i Tabel 4.

Bivirkningerne er opstillet i forhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheden af immunrelaterede bivirkninger hos HLA-A2\*0201-positive patienter, som fik ipilimumab i MDX010-20, var den samme som den, der blev observeret i det samlede kliniske program.

Sikkerhedsprofilen for ipilimumab 3 mg/kg hos kemoterapi-naive patienter fra puljede kliniske fase 2- og fase 3 forsøg (N= 75; behandlede), hos behandlingsnaive patienter i to retrospektive observationsstudier (N= 273 og N= 157) og i CA184-169 (N= 362) svarede til sikkerhedsprofilen ved tidligere behandlet fremskredent melanom.

Sikkerhedsdata for patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom, behandlet med ipilimumab (3 mg/kg, med en opfølgingsperiode på minimum 3 år) og inkluderet i det multinationale, prospektive observationsstudie CA184143 (N= 1.151), var sammenlignelige med det, der er blevet rapporteret i kliniske forsøg med ipilimumab til fremskredent melanom.

<b>Tabel 4: Bivirkninger hos patienter med fremskredent melanom, der behandles med ipilimumab 3 mg/kg (n=767)<sup>a</sup></b>	
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	sepsis <sup>b</sup> , septisk shock <sup>b</sup> , urinvejsinfektion, luftvejsinfektion
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>	
Almindelig	tumorsmerter
Ikke almindelig	paraneoplastisk syndrom
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	anæmi, lymfopeni
Ikke almindelig	hæmolytisk anæmi <sup>b</sup> , trombocytopeni, eosinofili, neutropeni
Ikke kendt	hæmatofagisk histiocytose <sup>c</sup>
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	hypersensitivitet
Meget sjælden	anafylaktisk reaktion
<b>Det endokrine system</b>	
Almindelig	hypopituitarisme (herunder hypofysitis) <sup>c</sup> , hypothyroidisme <sup>c</sup>
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens <sup>c</sup> , sekundær binyrebarkinsufficiens <sup>d</sup> , hypertyroidisme <sup>c</sup> , hypogonadisme
Sjælden	autoimmun tyroiditis <sup>d</sup> , tyroiditis <sup>d</sup>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	nedsat appetit
Almindelig	dehydrering, hypokaliæmi
Ikke almindelig	hyponatriæmi, alkalose, hypophosphatæmi, tumorlysesyndrom, hypocalcæmi <sup>d</sup>
<b>Psykiske lidelser</b>	
Almindelig	konfusion
Ikke almindelig	ændring af mental tilstand, depression, nedsat libido
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	perifer sensorisk neuropati, svimmelhed, hovedpine, sløvhed
Ikke almindelig	Guillain-Barré syndrom <sup>b,c</sup> , meningitis (aseptisk), autoimmun central neuropati (encefalitis) <sup>d</sup> , synkope, kranial neuropati, hjerneødem, perifer neuropati, ataksi, tremor, myoklonus, dysartri
Sjælden	myasthenia gravis <sup>d</sup>
<b>Øjne</b>	
Almindelig	sløret syn, øjensmerter
Ikke almindelig	uveitis <sup>c</sup> , glaslegemeblødning, iritis <sup>c</sup> , øjenødem <sup>d</sup> , blefaritis <sup>d</sup> , nedsat synsskarphed, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, konjunktivitis
Sjælden	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom <sup>c</sup> , serøs nethindeløsning
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	arytmi, artrieflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	hypotension, rødmen, hedeture
Ikke almindelig	vaskulitis, angiopati <sup>b</sup> , perifer iskæmi, ortostatisk hypotension
Sjælden	temporal arteritis <sup>d</sup>
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	

Almindelig	dyspnø, hoste
Ikke almindelig	respirationssvigt, akut respiratorisk distress syndrom <sup>b</sup> , lungeinfiltrat, lungeødem, pneumonitis, allergisk rhinitis
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	diarre <sup>c</sup> , opkastning, kvalme
Almindelig	gastrointestinal blødning, colitis <sup>b,c</sup> , obstipation, gastro-øsofageal reflukssygdom, mavesmerter, mucosainflammation <sup>d</sup>
Ikke almindelig	gastrointestinal perforation <sup>b,c</sup> , perforation i tyktarmen <sup>b,c</sup> , tarmperforation <sup>b,c</sup> , peritonitis <sup>b</sup> , gastroenteritis, diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, mavesår, sår på tyktarmen, stomatitis, øsofagitis, ileus <sup>d</sup>
Sjælden	proktit <sup>d</sup>
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	abnorm leverfunktion
Ikke almindelig	leversvigt <sup>b,c</sup> , hepatitis, hepatomegali, gulsot

<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	udslæt <sup>c</sup> , pruritus <sup>c</sup>
Almindelig	dermatitis, erythem, vitiligo, urticaria, eksem <sup>d</sup> , alopeci, nattesved, tør hud
Ikke almindelig	toksisk epidermal nekrolyse <sup>b,c</sup> , leukocytoklastisk vasculitis, hudafskalning, ændringer i hårfarven <sup>d</sup>
Sjælden	erythema multiforme <sup>d</sup> , psoriasis <sup>d</sup> , lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) <sup>d</sup>
Ikke kendt	pemphigoid
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter <sup>f</sup> , muskelkramper
Ikke almindelig	reumatisk polymyalgi, myositis <sup>d</sup> , arthritis, muskelsvaghed <sup>d</sup>
Sjælden	polymyositis <sup>d</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	nyresvigt <sup>b</sup> , glomerulonephritis <sup>c</sup> , autoimmun nefritis <sup>d</sup> , renal tubulær acidose, hæmaturi <sup>d</sup>
Sjælden	proteinuri <sup>d</sup>
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	amenorre
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	træthed, reaktioner på injektionsstedet, pyreksi
Almindelig	kuldegysninger, asteni, ødem, smerter, influenza-lignende sygdom <sup>d</sup>
Ikke almindelig	multiorgansvigt <sup>b,c</sup> , systemisk inflammatorisk responsyndrom <sup>d</sup> , infusionsrelateret reaktion
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) <sup>c</sup> , forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) <sup>c</sup> , forhøjet alkalisk phosphatase i blodet <sup>d</sup> , forhøjet bilirubin, væggtab
Ikke almindelig	forhøjet gamma-glutamyltransferase <sup>d</sup> , forhøjet kreatinin, forhøjet thyroïdstimulerende hormon, nedsat kortisol, nedsat kortikotropin (ACTH), forhøjet lipase <sup>c</sup> , forhøjet amylase <sup>c</sup> , positive antinukleære antistoffer <sup>d</sup> , nedsat testosteron i blodet
Sjælden	forhøjet thyroïdstimulerende hormon i blodet <sup>d</sup> , nedsat thyroxin <sup>d</sup> , unormalt niveau af prolaktin i blodet <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Hyppighederne er baserede på samlede data fra 9 kliniske forsøg, der undersøgte en ipilimumab-dosis på 3 mg/kg ved melanom.

<sup>b</sup> Inklusiv dødelig udgang.

<sup>c</sup> Yderligere information om disse potentielt inflammatoriske bivirkninger gives i "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4. De data, der præsenteres i disse afsnit, gengiver hovedsageligt erfaringer fra et fase 3-studie, MDX010-20.

<sup>d</sup> Data fra andre end de 9 afsluttede kliniske melanomforsøg blev inkluderet i hyppighedsbestemmelsen.

<sup>e</sup> Bivirkning efter markedsføring (se også pkt. 4.4).

<sup>f</sup> Muskuloskeletale smerter er en sammensat term, der omfatter rygmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale brystmerter, muskuloskeletale gener, myalgi, nakkesmerter, smerter i arme og ben og smerter i rygsøjlen.

Yderligere bivirkninger, der ikke er anført i Tabel 4, er rapporteret hos patienter, der fik andre doser (enten < eller > 3 mg/kg) af ipilimumab i kliniske forsøg med melanom. meningisme, myokarditis, perikardieffusion, kardiomyopati, autoimmun hepatitis, erythema nodosum, autoimmun pancreatitis, hyperpituitarisme, hypoparathyroidisme, infektiøs peritonitis, episcleritis, scleritis, Raynaudfænomen, palmar-plantar erythrodysæstesi syndrom, cytokinfrigivelsessyndrom, sarkoidose, nedsat gonadotropin, leukopeni, polycytemi, lymfocytose, okulær myositis og neurosensorisk høretab.

Samlet set var sikkerhedsprofilen for ipilimumab 3 mg/kg i det kliniske forsøg CA184-169 (N=362) i overensstemmelse med den, der er konstateret for ipilimumab hos patienter i behandling for fremskredent melanom.

## Ipilimumab i kombination med nivolumab (se pkt. 4.2)

### a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Når ipilimumab administreres i kombination med nivolumab, bør produktresuméet læses for nivolumab, inden behandlingen indledes. Se produktresuméet for nivolumab for at få yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler forbundet med behandling med nivolumab.

#### *Melanom*

De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) i det puljede datasæt for ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg ved melanom (n = 448) med en opfølgingsperiode som minimum spændte fra 6 til 28 måneder, var udslæt (52 %), træthed (46 %), diarré (43 %), pruritus (36 %), kvalme (26 %), pyreksi (19 %), appetitløshed (16 %), hypothyroidisme (16 %), colitis (15 %), opkastning (14 %), artralgi (13 %), abdominalsmerter (13 %), hovedpine (11 %) og dyspnø (10 %). Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Blandt de patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg i CA209067, opstod grad 3 eller 4 bivirkninger i den indledende kombinationsfase for 154/313 (49 %). Ud af de 147 patienter i denne gruppe, som fortsatte behandlingen i enkeltstoffasen, fik 47 (32 %) mindst én grad 3 eller 4 bivirkning i løbet af enkeltstoffasen. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler med en opfølgingsperiode på minimum 60 måneder fra studie CA209067.

#### *RCC*

De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) i datasættet for ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg ved RCC (n = 547) med en minimum opfølgingsperiode på 17,5 måneder, var træthed (48 %), udslæt (34 %), pruritus (28 %), diarre (27 %), kvalme (20 %), hypothyroidisme (16 %), muskuloskeletale smerter (15 %), artralgi (14 %), appetitløshed (14 %), pyreksi (14 %), opkastning (11 %) og hypertyroidisme (11 %). Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Blandt de patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg i CA209214, opstod grad 3 eller 4 bivirkninger i den indledende kombinationsfase for 169/547 (31 %). Ud af de 382 patienter i denne gruppe, som fortsatte behandlingen i enkeltstoffasen, fik 144 (38 %) mindst én grad 3 eller 4 bivirkning i løbet af enkeltstoffasen.

### b. Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret i det puljede datasæt for patienter behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg (n = 448), er vist i Tabel 5. Bivirkningerne er opstillet i forhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data efter markedsføring). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.



**Tabel 5: Bivirkninger for ipilimumab i kombination med nivolumab**

	<b>Ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg*</b>	<b>Ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg**</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		
Almindelig	pneumoni, infektion i øvre luftveje	pneumoni, infektion i øvre luftveje, konjunktivitis
Ikke almindelig	bronkitis	bronkitis, aseptisk meningitis
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Almindelig	eosinofili	
Ikke almindelig		eosinofili
<b>Immunsystemet</b>		
Almindelig	infusionsrelateret reaktion, overfølsomhed	infusionsrelateret reaktion, overfølsomhed
Ikke almindelig	sarkoidose	
Ikke kendt	afstødning af transplanterede solide organer <sup>h</sup>	
<b>Det endokrine system</b>		
Meget almindelig	hypothyroidisme	hypothyroidisme, hypertyroidisme
Almindelig	binyrebarkinsufficiens, hypopituitarisme, hypofysitis, hypertyroidisme, tyroiditis	binyrebarkinsufficiens <sup>c</sup> , hypofysitis <sup>c</sup> , tyroiditis, diabetes mellitus <sup>c</sup>
Ikke almindelig	diabetisk ketoacidose <sup>c</sup> , diabetes mellitus <sup>c</sup>	diabetisk ketoacidose <sup>c</sup> , hypopituitarisme
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Meget almindelig	nedsat appetit	nedsat appetit
Almindelig	dehydrering	dehydrering
Ikke almindelig		metabolisk acidose
Ikke kendt	tumorlysesyndrom <sup>i</sup>	
<b>Lever og galdeveje</b>		
Almindelig	hepatitis <sup>c</sup>	hepatitis <sup>c</sup>
<b>Nervesystemet</b>		
Meget almindelig	hovedpine	
Almindelig	perifer neuropati, svimmelhed	hovedpine, perifer neuropati, svimmelhed
Ikke almindelig	Guillain-Barré syndrom, polyneuropati, neuritis, peroneusparese, autoimmun neuropati (herunder facial og nervus abducens parese), encephalitis <sup>c</sup>	polyneuropati, autoimmun neuropati (herunder facial og nervus abducens parese), myasthenia gravis <sup>c</sup>
<b>Øjne</b>		
Almindelig	uveitis, slørret syn	slørret syn
Ikke almindelig		uveitis
Ikke kendt	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom <sup>h</sup>	
Sjælden	serøs nethindeløsning	serøs nethindeløsning
<b>Hjerte</b>		
Almindelig	takykardi	takykardi
Ikke almindelig	arytmi (herunder ventrikulær arytmi) <sup>a,d</sup> , atrieflimren, myocarditis <sup>a,f</sup>	arytmi (herunder ventrikulær arytmi), myocarditis <sup>c</sup>
Ikke kendt	sygdomme i perikardiet <sup>i</sup>	
<b>Vaskulære sygdomme</b>		
Almindelig	hypertension	hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		

Meget almindelig	dyspnø	
Almindelig	pneumonitis <sup>a,c</sup> , lungeemboli <sup>a</sup> , hoste	pneumonitis, dyspnø, pleuraeffusion, hoste
Ikke almindelig	pleuraeffusion	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Meget almindelig	colitis <sup>a</sup> , diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter	diarre, opkastning, kvalme
Almindelig	stomatitis, pancreatitis, obstipation, mundtørhed	colitis, stomatitis, pancreatitis, abdominalsmerter, obstipation, mundtørhed
Ikke almindelig	intestinal perforation <sup>a</sup> , gastritis, duodenitis	gastritis
<b>Hud og subkutane væv</b>		
Meget almindelig	udslæt <sup>c</sup> , pruritus	udslæt <sup>c</sup> , pruritus
Almindelig	vitiligo, tør hud, erytem, alopeci, urticaria	tør hud, erytem, urticaria
Ikke almindelig	psoriasis	Stevens-Johnsons syndrom, vitiligo, erythema multiforme, alopeci, psoriasis
Sjælden	toksisk epidermal nekrolyse <sup>a,f</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>f</sup>	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
Meget almindelig	artralgi	muskuloskeletale smerter <sup>g</sup> , artralgi
Almindelig	muskuloskeletale smerter <sup>g</sup>	arthritis, muskeltkræmper, muskelsvaghed
Ikke almindelig	spondylartropati, Sjögrens syndrom, arthritis, myopati, myositis (herunder polymyositis) <sup>a,c</sup> , rhabdomyolyse <sup>a,f</sup>	polymyalgia rheumatica, myositis (inklusive polymyositis), rhabdomyolyse
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Almindelig	nyresvigt (herunder akut nyreskade) <sup>a,c</sup>	nyresvigt (herunder akut nyreskade) <sup>c</sup>
Ikke almindelig	tubulointerstitiel nefritis	tubulointerstitiel nefritis
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
Meget almindelig	træthed, pyreksi	træthed, pyreksi
Almindelig	ødem (herunder perifert ødem), smerter	ødem (herunder perifert ødem), smerter, brystmerter, kulderystelser
Ikke almindelig	brystmerter	
<b>Undersøgelser<sup>b</sup></b>		
Meget almindelig	forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet total-bilirubin, forhøjet alkalisk phosphatase, forhøjet lipase, forhøjet amylase, forhøjet kreatinin, hyperglykæmi <sup>c</sup> , hypoglykæmi, lymfopeni, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi	forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet total bilirubin, forhøjet alkalisk phosphatase, forhøjet lipase, forhøjet amylase, forhøjet kreatinin, hyperglykæmi <sup>c</sup> , hypoglykæmi, lymfopeni, leukopeni, neutropeni <sup>c</sup> , trombocytopeni, anæmi, hypercalcæmi, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi
Almindelig	hypercalcæmi, hypermagnesiæmi, hypernatriæmi, væggtab	hypermagnesiæmi, hypernatriæmi, væggtab

\* ipilimumab i kombination med nivolumab for de første 4 doser, derefter efterfulgt af nivolumab som monoterapi ved melanom.

\*\* ipilimumab i kombination med nivolumab for de første 4 doser, derefter efterfulgt af nivolumab som monoterapi ved RCC.

- a Der er rapporteret dødelige tilfælde i afsluttede eller igangværende kliniske studier
- b Hyppighederne af laboratorietærmere afspejler den andel af patienter, som i laboratoriemålinger oplevede forværring i forhold til *baseline*. Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger; laboratorietestabnormiteter" nedenfor.
- c Der er rapporteret livstruende tilfælde i afsluttede eller igangværende kliniske studier.
- d Hyppigheden af bivirkninger i systemorganklassen hjerte var, uanset kausalitet, højere i nivolumabgruppen end i kemoterapigruppen i post-CTLA4/BRAF-hæmmer-populationen af patienter med metastatisk melanom. Incidensen pr. 100 patientårs eksponering var 9,3 *versus* 0; alvorlige kardielle bivirkninger blev rapporteret hos 4,9 % af patienterne i nivolumabgruppen *versus* 0 i den gruppe, der fik investigators valg af behandling. Hyppigheden af kardielle bivirkninger var lavere i nivolumabgruppen end i dacarbazinegruppen i populationen med metastatisk melanom uden tidligere behandling. Ingen af bivirkningerne blev af investigatorene anset for at være relateret til nivolumab på nær arytmie (artrieflimren, takykardi og ventrikulær arytmie).
- e Udslæt er en sammensat term, der omfatter makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, kløende udslæt, follikulært udslæt, makuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, papulosquamøst udslæt, vesikuløst udslæt, generaliseret udslæt, eksfoliativt udslæt, dermatitis, akneiform dermatitis, allergisk dermatitis, atopisk dermatitis, bulløs dermatitis, eksfoliativ dermatitis, psoriasisform dermatitis, lægemiddeludslæt og pemfigoid.
- f Er også rapporteret i studier uden for det puljede datasæt. Hyppigheden er baseret på eksponering i programmet.
- g Muskuloskeletale smerter er en sammensat term, der omfatter rygsmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, muskuloskeletale gener, myalgi, nakkesmerter, smerter i arme og ben og smerter i rygsøjlen.
- h Bivirkning efter markedsføring (se også pkt. 4.4)
- i Rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring.
- j Sygdomme i perikardiet er en sammensat term, der omfatter perikarditis, perikardieffusion, hjertetamponade og Dresslers syndrom.

### c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Med undtagelse af, hvor andet er noteret, er data, der vedrører ipilimumab som monoterapi, baseret på patienter, som fik enten ipilimumab 3 mg/kg monoterapi (n=131) eller ipilimumab 3 mg/kg i kombination med gp100 (n=380) i et fase 3-studie med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom (MDX010-20, se pkt. 5.1).

Ipilimumab i kombination med nivolumab er associeret med immunrelaterede bivirkninger. I de fleste tilfælde forsvandt de immunrelaterede bivirkninger med passende medicinsk behandling. Permanent seponering af behandlingen var nødvendig hos en større andel af de patienter, der fik ipilimumab i kombination med nivolumab, end hos de patienter, der fik nivolumab-monoterapi. Tabel 6 viser procentdelen af de patienter med immunrelaterede bivirkninger, der permanent fik seponeret behandlingen med ipilimumab i kombination med nivolumab. Blandt de patienter, der fik en bivirkning, viser Tabel 6 desuden procentdelen af patienter, der fik brug for højdosis-kortikosteroider (mindst ækvivalent med 40 mg prednison dagligt). Retningslinjer for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

**Tabel 6: Immunrelaterede bivirkninger, der førte til permanent seponering eller der krævede behandling med højdosis-kortikosteroider ud fra dosisregime**

	Ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg %	Ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg %
<b>Immunrelateret bivirkning, der førte til permanent seponering</b>		
Pneumonitis	2,0	2,2
Colitis	16	4,0
Hepatitis	9	4,4
Nefritis og nedsat nyrefunktion	1,1	1,3
Endokrinopati	2,7	2,9
Hud	0,9	1,5
Overfølsomhed/infusionsreaktion	0	0

<b>Immunrelateret bivirkning, der krævede behandling med højdosis-kortikosteroider<sup>a,b</sup></b>		
Pneumonitis	63	59
Colitis	46	26
Hepatitis	46	35
Nefritis og nedsat nyrefunktion	17	27
Endokrinopati	27	25
Hud	7	7
Overfølsomhed/infusionsreaktion	6	9

<sup>a</sup> ækvivalent med mindst 40 mg prednison dagligt

<sup>b</sup> hyppigheden er baseret på det antal patienter, der fik den immunrelaterede bivirkning

#### Immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger

Ipilimumab er associeret med svære immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger. Dødsfald på grund af gastrointestinal perforation er rapporteret hos <1 % af patienterne, som fik ipilimumab 3 mg/kg i kombination med gp100.

I ipilimumab 3 mg/kg monoterapigruppen blev diarre og colitis uanset sværhedsgrad rapporteret hos henholdsvis 27 % og 8 %, af patienterne. Forekomsten af svær (Grad 3 eller 4) diarre og svær (Grad 3 eller 4) colitis var 5 % for begge bivirkninger. Mediantiden fra behandlingsstart til indtræden af svære eller dødelige (Grad 3 til 5) immunrelaterede gastrointestinale bivirkninger var 8 uger (5 til 13 uger). Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør af bivirkningerne (defineret som bedring til let [Grad 1] eller derunder eller til samme sværhedsgrad som ved behandlingsstart) i de fleste tilfælde (90 %) med en mediantid på 4 uger (0,6 til 22 uger) fra indtræden til remission/ophør. I kliniske forsøg var immunrelateret colitis associeret med tegn på slimhindeinflammation, med eller uden ulceration samt infiltration af lymfocytter og neutrofile granulocytter.

#### Immunrelateret colitis

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af diarré eller colitis 46,7 % (209/448). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) og 0,4 % (2/448) af patienterne. Ingen grad 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 1,2 måneder (0,0-22,6). Resolution forekom hos 186 patienter (89,4 %) med en mediantid til resolution på 3,0 uger (0,1-159,4<sup>+</sup>).

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af diarré eller colitis 28,2 % (154/547). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 10,4 % (57/547) og 4,9 % (27/547) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 1,2 måneder (0,0-24,7). Resolution forekom hos 140 patienter (91,5 %) med en mediantid til resolution på 2,4 uger (0,1-103,1<sup>+</sup>).

#### Immunrelateret pneumonitis

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af pneumonitis, herunder interstitiel lungesygdom, 7,8 % (35/448). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 4,7 % (21/448), 1,1 % (5/448) og 0,2 % (1/448) af patienterne. Et tilfælde af grad 3 pneumonitis forværredes over en periode på 11 dage med dødelig udgang. Mediantid til indtræden var 2,6 måneder (0,7-12,6). Resolution forekom hos 33 patienter (94,3 %) med en mediantid til resolution på 6,1 uger (0,3-35,1).

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af pneumonitis, herunder interstitiel lungesygdom, 6,2 % (34/547). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 3,1 % (17/547) og 1,1 % (6/547) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret i dette studie. Mediantid til indtræden var 2,6 måneder (0,25-20,6). Resolution forekom hos 31 patienter (91,2 %) med en mediantid til resolution på 6,1 uger (0,7-85,9<sup>+</sup>).

### Immunrelateret hepatotoksicitet

Ipilimumab er associeret med alvorlig immunrelateret levertoksicitet. Der er rapporteret om dødelig leversvigt hos <1 % af de patienter, der fik ipilimumab 3 mg/kg monoterapi.

Forhøjet ASAT og ALAT uanset grad blev rapporteret hos henholdsvis 1 % og 2 % af patienterne. Der var ingen rapporter om svær (Grad 3 eller 4) forhøjet ASAT eller ALAT. Moderat til svær eller dødelig (Grad 2 til 5) immunrelateret hepatotoksicitet indtrådte fra 3 til 9 uger efter behandlingsstart. Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør efter 0,7 til 2 uger. I kliniske forsøg viste leverbiopsier fra patienter, som havde immunrelateret levertoksicitet, tegn på akut inflammation (neutrofile granulocytter, lymfocytter og makrofager).

Hos patienter, der fik ipilimumab i højere doser end anbefalet og i kombination med dacarbazin, forekom immunrelateret hepatotoksicitet oftere end hos patienter, der fik ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi.

Hos patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg var hyppigheden af abnorme leverfunktionstests 29,5 % (132/448). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) og 1,8 % (8/448) af patienterne. Ingen grad 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 1,5 måneder (0,0-30,1). Resolution forekom hos 124 patienter (93,9 %) med en mediantid til resolution på 5,1 uger (0,1-106,9).

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af abnorme leverfunktionstests 18,5 % (101/547). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) og 1,6 % (9/547) af patienterne. Ingen grad 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 2,0 måneder (0,4-26,8). Resolution forekom hos 86 patienter (85,1 %) med en mediantid til resolution på 6,1 uger (0,1<sup>+</sup>-82,9<sup>+</sup>).

### Immunrelaterede hudbivirkninger

Ipilimumab er associeret med svære hudbivirkninger, som kan være immunrelaterede. Der er rapporteret om dødelig toksisk epidermal nekrolyse (inklusive SJS) hos <1 % af de patienter, som fik ipilimumab i kombination med gp100 (se pkt. 5.1). Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er i sjældne tilfælde rapporteret med ipilimumab i kliniske studier og under anvendelse efter markedsføring. Der er rapporteret enkelte tilfælde af pemphigoid under anvendelse efter markedsføring.

I monoterapigruppen, som fik ipilimumab 3 mg/kg, blev udslæt og pruritus uanset sværhedsgrad rapporteret hos 26 % af patienterne. Ipilimumab-induceret udslæt og pruritus var hovedsageligt af let (Grad 1) eller moderat (Grad 2) sværhedsgrad og responderede på symptomatisk behandling. Mediantiden fra behandlingsstart til indtræden af svære eller dødelige (Grad 2-5) hudbivirkninger var 3 uger (0,9-16 uger). Med protokolspecificerede retningslinjer for behandling indtrådte remission/ophør i de fleste tilfælde (87 %) med en mediantid på 5 uger (0,6 til 29 uger) fra indtræden til remission/ophør.

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af udslæt 65,0 % (291/448). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 20,3 % (91/448) og 7,6 % (34/448) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 0,5 måneder (0,0-19,4). Resolution forekom hos 191 patienter (65,9 %) med en mediantid til resolution på 11,4 uger (0,1-150,1<sup>+</sup>). Der er observeret sjældne tilfælde af SJS og TEN, herunder tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af udslæt 48,8 % (267/547). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 13,7 % (75/547) og 3,7 % (20/547) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 0,9 måneder (0,0-17,9). Resolution forekom hos 192 patienter (72,2 %) med en mediantid til resolution på 11,6 uger (0,1-126,7<sup>+</sup>).

### Immunrelaterede neurologiske bivirkninger

Ipilimumab er associeret med svære immunrelaterede neurologiske bivirkninger. Der er rapporteret om dødelig Guillain-Barré syndrom hos <1 % af de patienter, som fik ipilimumab 3 mg/kg i kombination med gp100. Myasthenia gravis-lignende symptomer er også rapporteret hos <1 % af de patienter, som fik højere doser af ipilimumab i kliniske forsøg.

### Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af nefritis eller nedsat nyrefunktion 5,1 % (23/448). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) og 0,7 % (3/448) af patienterne. Ingen grad 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 2,6 måneder (0,5-21,8). Resolution forekom hos 21 patienter (91,3 %) med en mediantid til resolution på 2,1 uger (0,1-125,1<sup>+</sup>).

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af nefritis eller nedsat nyrefunktion 8,8 % (48/547). Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) og 0,5 % (3/547) af patienterne. Ingen grad 5 tilfælde blev rapporteret. Mediantid til indtræden var 2,1 måneder (0,0-16,1). Resolution forekom hos 37 patienter (77,1 %) med en mediantid til resolution på 13,2 uger (0,1<sup>+</sup>-106,0<sup>+</sup>).

### Immunrelateret endokrinopati

I monoterapigruppen, som fik ipilimumab 3 mg/kg, blev hypopituitarisme uanset sværhedsgrad rapporteret hos 4 % af patienterne. Binyrebarkinsufficiens, hypertyroidisme og hypothyroidisme uanset sværhedsgrad blev rapporteret hos 2 % af patienterne. Svær (Grad 3 eller 4) hypopituitarisme blev rapporteret hos 3 % af patienterne. Der var ingen rapporter om svær eller meget svær (Grad 3 eller 4) binyrebarkinsufficiens, hypertyroidisme eller hypothyroidisme. Moderat til meget svær (Grad 2-4) immunrelateret endokrinopati indtrådte fra 7 til næsten 20 uger efter behandlingsstart. Immunrelateret endokrinopati, som blev observeret i kliniske forsøg, blev generelt behandlet med hormonsubstitutionsbehandling.

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af thyroidearelaterede bivirkninger 25,2 % (113/448). Grad 2 og grad 3 thyroidearelaterede bivirkninger blev rapporteret hos henholdsvis 14,5 % (65/448) og 1,3 % (6/448) af patienterne. Grad 2 og grad 3 hypofysitis (inklusive lymfatisk hypofysitis) forekom hos henholdsvis 5,8 % (26/448) og 2,0 % (9/448) af patienterne. Grad 2 og grad 3 hypopituitarisme forekom hos henholdsvis 0,4 % (2/448) og 0,7 % (3/448) af patienterne. Grad 2, grad 3 og grad 4 binyrebarkinsufficiens (inklusive sekundær binyrebarkinsufficiens) forekom hos henholdsvis 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448) og 0,2 % (1/448) af patienterne. Grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 diabetes mellitus og grad 4 diabetisk ketoacidose blev hver især rapporteret hos 0,2 % (1/448) af patienterne. Ingen grad 5 endokrinopati blev rapporteret. Mediantid til indtræden af disse endokrinopati var 1,9 måneder (0,0-28,1). Resolution forekom hos 64 patienter (45,4 %). Tid til resolution var 0,4 til 155,4<sup>+</sup> uger.

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af thyroidearelaterede bivirkninger 27,2 % (149/547). Grad 2 og grad 3 thyroidearelaterede bivirkninger blev rapporteret hos henholdsvis 15,7 % (86/547) og 1,3 % (7/547) af patienterne. Hypofysitis forekom hos 4,0 % (22/547) af patienterne. Grad 2, grad 3 og grad 4 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 0,5 % (3/547), 2,4 % (13/547) og 0,4 % (2/547) af patienterne. Grad 2 hypopituitarisme forekom hos 0,4 % (2/547) af patienterne. Grad 2, grad 3 og grad 4 binyrebarkinsufficiens (inklusive sekundær binyrebarkinsufficiens) forekom hos henholdsvis 2,9 % (16/547), 2,2 % (12/547) og 0,4 % (2/547) af patienterne. Diabetes mellitus inklusive Type 1 diabetes mellitus (3 grad 2, 2 grad 3 og 3 grad 4) og diabetisk ketoacidose (1 grad 4) blev rapporteret. Ingen grad 5 endokrinopati blev rapporteret. Mediantid til indtræden af disse endokrinopati var 1,9 måneder (0,0-22,3). Resolution forekom hos 76 patienter (42,7 %). Tid til resolution var fra 0,4 til 130,3<sup>+</sup> uger.

### Infusionsreaktioner

Hos patienter, som blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var hyppigheden af overfølsomheds-/infusionsreaktioner 3,8 % (17/448); de var alle grad 1 eller 2 i sværhedsgrad. Grad 2 tilfælde blev rapporteret hos 2,2 % (10/448) af patienterne. Ingen grad 3-5 tilfælde blev rapporteret.

Hos patienter, som blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var hyppigheden af overfølsomheds-/infusionsreaktioner 4,0 % (22/547); de var alle grad 1 eller 2 i sværhedsgrad. Grad 2 tilfælde blev rapporteret hos 2,4 % (13/547) af patienterne. Ingen grad 3-5 tilfælde blev rapporteret.

### Immunogenicitet

Færre end 2 % af patienterne med fremskredent melanom, som fik ipilimumab i fase 2 og 3 kliniske forsøg, udviklede antistoffer mod ipilimumab. Ingen udviklede infusionsrelaterede reaktioner eller peri-infusionshypersensitivitet eller anafylaktiske reaktioner. Der blev ikke fundet neutraliserende antistoffer mod ipilimumab. Samlet set blev der ikke observeret nogen åbenlys forbindelse mellem antistofudvikling og bivirkninger.

Af de patienter, som blev behandlet med ipilimumab i kombination med nivolumab og var evaluerbare for tilstedeværelse af anti-ipilimumab-antistoffer, var forekomsten af anti-ipilimumab-antistoffer mellem 6,3 og 8,4 %. Neutraliserende antistoffer mod ipilimumab var mellem 0 og 0,3 %. Af de patienter, som var evaluerbare for tilstedeværelse af anti-nivolumab-antistoffer, var forekomsten af anti-nivolumab-antistoffer 26 % med nivolumab 3 mg/kg og ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uge og 37,8 % med nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge. Forekomsten af neutraliserende antistoffer mod nivolumab var 0,5 % med nivolumab 3 mg/kg og ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uge og 4,6 % med nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge.

Når det blev administreret i kombination med nivolumab var ipilimumabs CL uændret ved tilstedeværelse af anti-ipilimumab-antistoffer, og der var ikke tegn på ændret toksicitetsprofil.

### Laboratorietestabnormiteter ved ipilimumab i kombination med nivolumab

Hos melanom-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var andelen af patienter, som oplevede en forværring fra *baseline* til en grad 3 eller 4 abnorm laboratorietest, følgende: 2,8 % med anæmi (alle grad 3), 1,2 % med trombocytopeni, 0,5 % med leukopeni, 6,7 % med lymfopeni, 0,7 % med neutropeni, 4,3 % med forhøjet alkalisk phosphatase, 12,4 % med forhøjet ASAT, 15,3 % med forhøjet ALAT, 1,2 % med forhøjet total-bilirubin, 2,4 % med forhøjet kreatinin, 5,3 % med hyperglykæmi, 8,7 % med forhøjet amylase, 19,5 % med forhøjet lipase, 1,2 % med hypocalcæmi, 0,2 % med hypernatriæmi og hypercalcæmi, 0,5 % med hyperkaliæmi, 0,3 % med hypermagnesiæmi, 4,8 % med hypokaliæmi og 9,5 % med hyponatriæmi.

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg, var andelen af patienter, som oplevede en forværring fra *baseline* til en grad 3 eller 4 abnorm laboratorietest, følgende: 3,0 % med anæmi (alle grad 3), 0,7 % med trombocytopeni, 0,6 % med leukopeni, 5,1 % med lymfopeni, 1,1 % med neutropeni, 2,0 % med forhøjet alkalisk phosphatase, 4,8 % med forhøjet ASAT, 6,5 % med forhøjet ALAT, 1,1 % med forhøjet total-bilirubin, 2,1 % med forhøjet kreatinin, 7,2 % med hyperglykæmi, 1,8 % med hypoglykæmi, 12,2 % med forhøjet amylase, 20,1 % med forhøjet lipase, 0,4 % med hypocalcæmi, 1,3 % med hypercalcæmi, 2,4 % med hyperkaliæmi, 1,1 % med hypermagnesiæmi, 0,4 % med hypomagnesiæmi, 1,9 % med hypokaliæmi og 9,9 % med hyponatriæmi.

### d. Pædiatrisk population

Ingen nye bivirkninger blev rapporteret hos unge på 12 år og derover.

I studie CA184070 blev ingen immunrelaterede bivirkninger (irAR)  $\geq$  Grad 3 rapporteret for den enkelte patient på 12 år eller derover, som blev behandlet med ipilimumab 3 mg/kg. To (25,0 %) af 8 patienter behandlet med 5 mg/kg og 1 (11,1 %) af 9 patienter behandlet med 10 mg/kg rapporterede Grad 3-4 hændelser. Ingen af hændelserne var fatale. Typerne af irAR'er var i overensstemmelse med erfaringerne hos voksne. De oftest rapporterede irAR'er på tværs af alle grupper var hændelser i kategorierne mave-tarm-kanal (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg], og 44,4 % [10 mg/kg]), leverfunktion (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]), og hud (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). Ingen nye eller uventede irAR'er blev observeret i dette studie. Ingen forskelle i spektret af irAR'er rapporteret hos børn og voksne var evidente.

I studie CA184178 blev ingen nye eller uventede irAR'er observeret, og de observerede irAR'er var tilsvarende i frekvens, intensitet og organklasse til det, der er rapporteret i studier hos voksne. To patienter i 10 mg/kg-gruppen oplevede en Grad 1 og Grad 3 on-study endokrin irAR i form af hyperglykæmi. Ingen andre endokrine abnormaliteter blev rapporteret.

Et sammendrag af bivirkninger hos unge på 12 år og derover, såvel som hos voksne, er vist i Tabel 7.

**Tabel 7: Resume af bivirkninger efter op til fire doser på 3, 5 og 10 mg/kg. Alle behandlede patienter**

	Antal patienter (%)							
	Alder $\geq$ 12 til 21 år			Alder 12 til < 18 år		Voksne		
	Fremskredent melanom og non-melanom solide tumorer			Fremskredent melanom		Fremskredent melanom		
	CA184070			CA184178		CA184004/022Poolet	CA184004/007/022Poolet	
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
<b>Alle dødsfald, n (%)</b>	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)	
<b>Behandlingsrelateret død, n (%)</b>	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)	
<b>SAE'er, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)	
<b>SAE'er, lægemiddelrelaterede, n (%)</b>	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)	
<b>AE'er som førte til seponering af behandling (n (%))</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)	
<b>Lægemiddelrelaterede AE'er, som førte til seponering af behandling (n (%))</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)	
<b>irAE'er, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)	
<b>AE, n (%)</b>	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)	
<b>Lægemiddelrelaterede AE'er, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)	

MedDRA v.17.0 for CA184070, v.19.0 for CA184178, og V.12.1 for poolede sikkerhedsdata fra voksne. NA = ikke vurderet

I denne tabel er dødsfald for voksne rapporteret indenfor 70 dage efter sidste dosis, uanset sammenhæng. Dødsfald for pædiatriske patienter er dem, der har on-study hændelser indenfor 30 dage efter sidste dosis, undtagen for "Alle dødsfald", som var  $>30$  dage efter den sidste dosis. I CA184178 blev dødsfald rapporteret mindst 90 dage efter sidste dosis.

Sammenhæng med ipilimumab blev rapporteret som Mulig, Sandsynlig, Definitiv eller Manglende for CA184178 og Voksen Sikkerhedspool, og som Relateret eller Manglende for CA184070.

Forkortelser: SAE'er = Alvorlige bivirkninger; AE'er = bivirkninger; irAE'er = immunrelaterede bivirkninger



## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

Den maksimalt tolererede ipilimumab-dosis er ikke blevet fastlagt. I kliniske forsøg fik patienter op til 20 mg/kg uden nogen åbenlys toksisk effekt.

I tilfælde af en overdosis skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoclonale antistoffer, ATC-kode: L01XC11.

#### Virkningsmekanisme

Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) er en hovedregulator af T-celleaktivitet. Ipilimumab er en CTLA-4 immun-checkpointinhibitor, der blokerer de inhibitoriske signaler på T-celler, som CTLA-4 signalvejen inducerer. Dette øger antallet af reaktive effektor-T-celler, som mobiliserer T-celler til et direkte immunangreb på tumorceller. Blokering af CTLA-4 kan også reducere funktionen af regulatoriske T-celler, hvilket kan bidrage til et anti-tumor-immunrespons. Ipilimumab kan selektivt ødelægge regulatoriske T-celler på tumorstedet, hvilket medfører en stigning i forholdet mellem intratumorale effektor/regulatoriske T-celler, hvilket resulterer i tumorcelledød.

#### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med melanom, som fik ipilimumab, steg det gennemsnitlige absolutte lymfocytantal i perifert blod (ALC) gennem hele induktionsperioden. I fase 2-studier var denne stigning dosisafhængig. I MDX010-20 (se pkt. 5.1) medførte ipilimumab 3 mg/kg med eller uden gp100 en stigning i ALC gennem hele induktionsperioden, men der blev ikke observeret nogen relevant ændring i ALC i kontrolgruppen af patienter, der udelukkende fik en gp100-peptid testvaccine.

I perifert blod fra patienter med melanom blev der observeret en gennemsnitlig procentstigning i antallet af aktiverede HLA-DR+ CD4+ and CD8+ T-celler efter behandling med ipilimumab, svarende til dets virkningsmekanisme. Der blev også observeret en gennemsnitlig procentstigning i antallet af centrale hukommelses (CCR7+ CD45RA-) CD4+ og CD8+ T-celler og en mindre, men signifikant gennemsnitlig procentstigning i antallet af effektor hukommelses (CCR7- CD45RA-) CD8+ T-celler efter behandling med ipilimumab.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

For yderligere information om klinisk virkning og sikkerhed forbundet med den anbefalede dosering for nivolumab, når det administreres som monoterapi efterfulgt af kombinationsterapi med ipilimumab, se venligst produktresuméet for nivolumab.

En modellering af forholdet mellem dosis/eksponering i relation til effekt og sikkerhed viser ingen klinisk signifikante forskelle i effekt og sikkerhed mellem en dosis af nivolumab på 240 mg hver 2. uge eller 3 mg/kg hver 2. uge. Endvidere er der, baseret på disse forhold, ikke fundet klinisk

signifikante forskelle mellem en dosis på 480 mg nivolumab hver 4. uge eller 3 mg/kg hver 2. uge i forbindelse med fremskredent melanom og RCC.

### Kliniske forsøg med ipilimumab-monoterapi

#### Melanom

Samlet overlevelse (OS) for ipilimumab ved den anbefalede dosis på 3 mg/kg til patienter med tidligere behandlet fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom blev vist i et fase 3-studie (MDX010-20). Patienter med okulært melanom, primært CNS-melanom, aktive hjernemetastaser, human immunodefekt virus (HIV), hepatitis B og hepatitis C blev ikke inkluderet i det kliniske forsøg MDX010-20. I kliniske forsøg blev patienter med ECOG performance status >1 og mucosalt melanom ekskluderet. Patienter uden levermetastaser, som havde en ASAT > 2,5 x ULN ved behandlingsstart, patienter med levermetastaser, som havde en ASAT > 5 x ULN ved behandlingsstart og patienter med en total-bilirubin  $\geq$  3 x ULN ved behandlingsstart blev også ekskluderet.

For patienter med autoimmun sygdom i anamnesen, se også pkt. 4.4.

#### MDX010-20

I et fase 3, dobbeltblindet studie indgik patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom, som tidligere var blevet behandlet med et regime, der indeholdt et eller flere af følgende: IL-2, dacarbazin, temozolomid, fotemustin eller carboplatin. Patienterne blev randomiseret i forholdet 3:1:1 til at få ipilimumab 3 mg/kg + en gp100 peptid testvaccine (gp100), ipilimumab 3 mg/kg monoterapi eller kun gp100. Alle patienter var type HLA-A2\*0201; denne HLA-type understøtter gp100's immunpræsentation. Patienterne deltog uafhængigt af deres BRAF-mutationsstatus ved behandlingsstart. Patienterne fik ipilimumab hver 3. uge op til 4 doser hvis tolereret (induktionsbehandling). Patienter med tydeligt øget tumorbyrde inden gennemførelse af induktionsbehandlingen, fik forlænget induktionsbehandling, hvis det blev tolereret og hvis de havde en passende performance status. Vurdering af tumorrespons på ipilimumab blev foretaget omkring uge 12 efter afslutning af induktionsbehandlingen.

Yderligere behandling med ipilimumab (genbehandling) blev tilbudt de patienter, som udviklede PD efter initialt klinisk respons (PR eller CR) eller efter SD (ifølge modificerede WHO kriterier) > 3 måneder fra den første tumorvurdering. Det primære endepunkt var OS i ipilimumab+gp100-gruppen *versus* gp100-gruppen. De vigtigste sekundære endepunkter var OS i ipilimumab+gp100-gruppen *versus* ipilimumab monoterapigruppen og i ipilimumab monoterapigruppen *versus* gp100-gruppen.

I alt 676 patienter blev randomiseret: 137 til ipilimumab monoterapigruppen, 403 til ipilimumab + gp100-gruppen og 136 til gp100-gruppen alene. Størstedelen fik alle 4 doser under induktionsbehandlingen. 32 patienter blev genbehandlet: 8 i ipilimumab monoterapigruppen, 23 i ipilimumab + gp100-gruppen og 1 i gp100-gruppen. Varigheden af opfølgning var op til 55 måneder. Ved behandlingsstart var karakteristika velbalancerede på tværs af grupperne. Medianalderen var 57 år. Hovedparten (71-73 %) af patienterne havde sygdom på M1c-stadiet, og 37-40 % af patienterne havde forhøjet lactatdehydrogenase (LD) ved behandlingsstart. I alt 77 patienter havde tidligere fået behandling for hjernemetastaser.

De regimer, der indeholdt ipilimumab, viste en statistisk signifikant fordel over for gp100-kontrolgruppen i forhold til OS. *Hazard ratio* (HR) for OS var 0,66 (95 % CI: 0,51; 0,87;  $p = 0,0026$ ) til fordel for ipilimumab monoterapi sammenlignet med gp100.

Ved sub-gruppeanalyse var den observerede OS-fordel til stede i de fleste patient sub-grupper (M [metastase] -stadium, tidligere interleukin-2, LD-udgangsniveau, alder og køn samt typen og antallet af tidligere behandlinger). For kvinder over 50 år var data til understøttelse af en OS-fordel dog begrænsede. Eftersom subgruppeanalyserne kun inkluderede et lille antal patienter, kan der ikke drages nogle definitive konklusioner på baggrund af disse data.

Mediane og estimerede rater for OS efter 1 år og 2 år er vist i Tabel 8.

<b>Tabel 8: Samlet overlevelse i MDX010-20</b>		
	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 <sup>a</sup> n= 136
Mediane antal måneder (95 % CI)	10 måneder (8,0; 13,8)	6 måneder (5,5; 8,7)
OS efter år 1 % (95 % CI)	46 % (37,0; 54,1)	25 % (18,1; 32,9)
OS efter år 2 % (95 % CI)	24 % (16,0; 31,5)	14 % (8,0; 20,0)

<sup>a</sup> gp100 peptidvaccine er en forsøgskontrol.

I ipilimumab 3 mg/kg monoterapigruppen var den mediane OS 22 måneder og 8 måneder for patienter med henholdsvis SD og PD. På dette tidspunkt i analysen blev medianer ikke nået for patienter med CR eller PR.

For patienter, som havde behov for genbehandling, var BORR 38 % (3/8 patienter) i ipilimumab-monoterapigruppen og 0 % i gp100-gruppen. Disease Control Rate (DCR) (defineret som CR+PR+SD) var henholdsvis 75 % (6/8 patienter) og 0 %. På grund af det begrænsede antal patienter i disse analyser kan der ikke drages nogen definitiv konklusion med hensyn til virkningen af genbehandling med ipilimumab.

Udviklingen eller vedligeholdelse af klinisk aktivitet efter ipilimumab-behandling var den samme med eller uden brug af systemiske kortikosteroider.

#### CA184-169.

Et fase 3 dobbelt-blindet studie inkluderede patienter med tidligere behandlet eller ubehandlet inoperabelt Stadie III eller Stadie IV melanom. Totalt 727 patienter blev randomiseret; 362 fik ipilimumab 3 mg/kg og 365 fik ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uge til i alt 4 doser. I gruppen, der fik ipilimumab 10 mg/kg, var median-OS (95 % CI) 16 måneder (11,63; 17,84), og i gruppen, der fik ipilimumab 3 mg/kg var median-OS (95 % CI) 12 måneder (9,86; 13,27). Sammenligning af samlet overlevelse (OS) mellem grupperne, der fik ipilimumab 10 mg/kg og 3 mg/kg viste HR = 0,84 (95 % CI: 0,70; 0,99; P-værdi = 0,04). Ingen statistisk signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (PFS) blev observeret mellem grupperne, der fik 10 mg/kg og 3 mg/kg. (HR 0,89 med et 95 % CI på 0,76; 1,04 og log-rank test P-værdi = 0,1548). BORR var ensartet i grupperne 10 mg/kg og 3 mg/kg. BORR i 10 mg/kg-gruppen var 15,3 % (95 % CI: 11,8; 19,5) og i 3 mg/kg-gruppen var den 12,2 % (95 % CI: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg var associeret med en højere frekvens af bivirkninger sammenlignet med 3 mg/kg. Frekvensen af alvorlige bivirkninger i grupperne, der fik 10 mg/kg og 3 mg/kg, var hhv. 37 % og 18 %, hvoraf de tre mest almindelige alvorlige bivirkninger var diarré (hhv. 10,7 % og 5,5 %), colitis (hhv. 8,0 % og 3,0 %) og hypofysitis (hhv. 4,4 % og 1,9 %). Bivirkninger, der førte til behandlingsstop, i grupperne, der fik 10 mg/kg og 3 mg/kg, forekom i hhv. 31 % og 19 % af patienterne. Bivirkninger, der førte til døden, opstod hos hhv. 4 og 2 patienter.

Ved den anbefalede dosis på 3 mg/kg var median-OS i subgruppen af kvinder  $\geq$  50 år sammenlignelig med den samlede population: (11,40 sammenlignet med 11,53 måneder). Median-OS i subgruppen med metastaser i hjernen ved behandlingsstart var 5,67 måneder ved den anbefalede dosis på 3 mg/kg.

#### Andre studier med ipilimumab-monoterapi

##### Melanom

##### CA184332 og CA184338

OS ved ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi hos kemoterapi-naive patienter puljede fra kliniske fase 2- og 3-forsøg (N= 78; randomiserede) og hos behandlingsnaive patienter i to retrospektive observationsstudier (N= 273 og N= 157) var generelt den samme. I de to observationsstudier havde 12,1 % og 33,1 % af patienterne hjernemetastaser, da diagnosen fremskredent melanom blev stillet.

Median-OS og estimerede overlevelsesrater efter 1 år, 2 år, 3 år og 4 år er vist i Tabel 9. De estimerede 1-årige, 2-årige og 3-årige overlevelsesrater hos kemoterapi-naive patienter (N=78) puljede fra kliniske fase 2- og 3-forsøg var henholdsvis 54,1 % (95 % CI:42,5-65,6), 31,6 % (95 % CI: 20,7-42,9) og 23,7 % (95 % CI: 14,3-34,4).

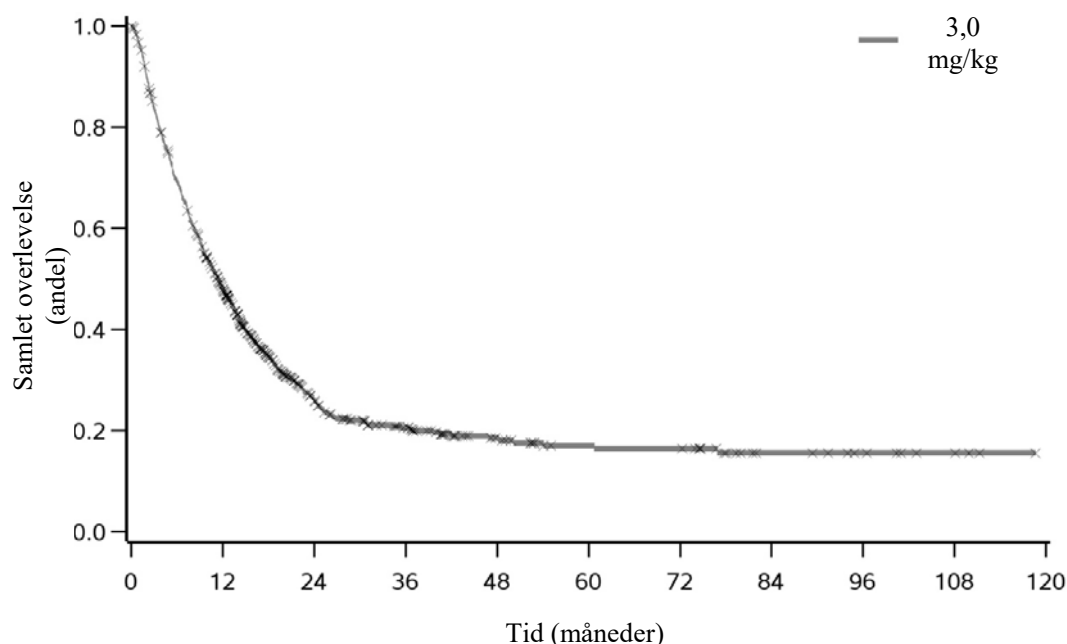
<b>Tabel 9: Samlet overlevelse i observationsstudier</b>		
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Median-OS (95 % CI)	14 måneder (12,8-18,7)	10 måneder (7,0-12,8)
OS efter år 1 % (95 % CI)	59 % (52,5-64,3)	44 % (35,5; 51,4)
OS efter år 2 % (95 % CI)	39 % (33,1-44,8)	26 % (18,9-33,3)
OS efter år 3 % (95 % CI)	31 % (25,5-36,7)	22 % (15,5-29,2)
OS efter år 4 % (95 % CI)	26 % (20,4-31,3)	22 % (15,5-29,2)

Patienter med metastaser i hjernen i CA184332-studiet havde en median-OS på 7 måneder (95 % CI 5,06-12,81), og patienter uden metastaser i hjernen havde en median-OS på 14,1 måneder (95 % CI 9,96-ikke estimeret).

Patienter med metastaser i hjernen i CA184338-studiet havde en median-OS på 6,3 måneder (95 % CI: 3,2 - 12,0), og patienter uden metastaser i hjernen havde en median-OS på 17,7 måneder (95 % CI: 13,6 – 12,1).

Langtidsoverlevelse ved behandling med ipilimumab (ved 3 mg/kg) er påvist i en puljet analyse af OS-data fra kliniske forsøg med patienter med tidligere behandlet og behandlingsnaivt fremskredent melanom (N = 965). Kaplan-Meier kurven over OS viste et plateau, som begynder ved år 3 (OSr-ate = 21 % [95 % CI: 17-24]) og, som hos nogle patienter varer i op til 10 år (se figur 1).

**Figur 1: Samlet overlevelse med ipilimumab 3 mg/kg i puljet analyse**



Antal i risikogruppe											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

## Kliniske forsøg med ipilimumab i kombination med nivolumab

### Melanom

#### Randomiseret fase 3-studie med ipilimumab i kombination med nivolumab eller nivolumab som monoterapi versus ipilimumab som monoterapi (CA209067)

Sikkerheden og virkningen af ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg eller nivolumab 3 mg/kg *versus* ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt fase 3-studie (CA209067). Forskellene mellem de to arme indeholdende nivolumab blev deskriptivt evalueret. Studiet inkluderede voksne patienter med bekræftet, inoperabelt stadie III- eller IV-melanom. Patienterne skulle have ECOG-performance-score 0 eller 1. Patienter, som ikke tidligere havde fået systemisk cancerbehandling for inoperabelt eller metastatisk melanom, blev inkluderet i studiet. Tidligere adjuverende eller neoadjuverende behandling var tilladt, hvis den var afsluttet mindst 6 uger inden randomisering. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, okulært/uvealt melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser blev ekskluderet fra studiet.

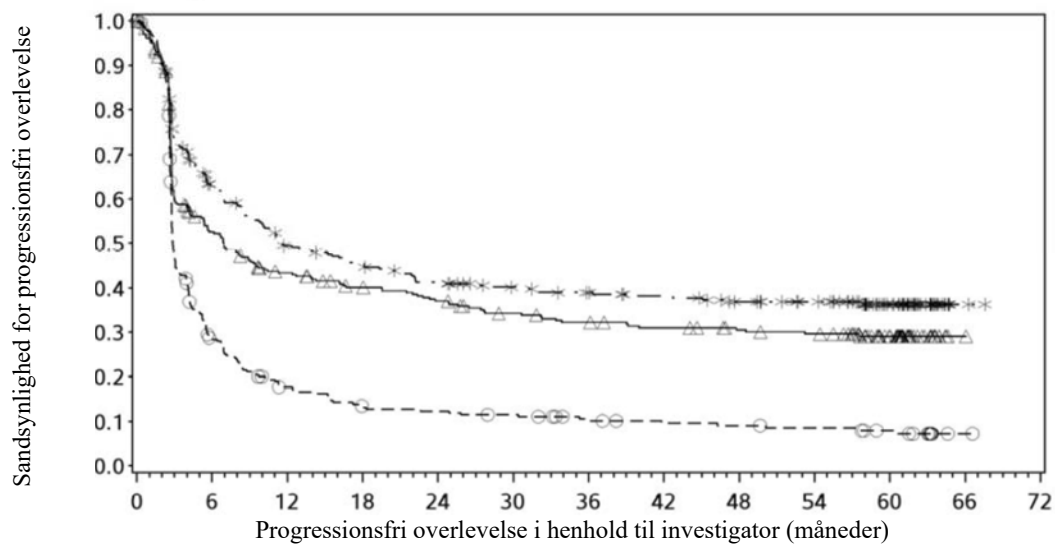
I alt 945 patienter blev randomiseret til at få enten ipilimumab i kombination med nivolumab (n = 314), nivolumab-monoterapi (n = 316) eller ipilimumab-monoterapi (n = 315). Patienterne i kombinationsarmen fik nivolumab 1 mg/kg i.v. over 60 minutter og ipilimumab 3 mg/kg i.v. over 90 minutter hver 3. uge givet 4 gange og efterfulgt af nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uge. Patienterne i nivolumab-monoterapi-armen fik nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge. Patienterne i sammenligningsarmen fik ipilimumab 3 mg/kg og nivolumab-matchet placebo intravenøst hver 3. uge givet 4 gange og efterfulgt af placebo hver 2. uge. Randomisering blev stratificeret efter PD-L1-ekspression ( $\geq 5\%$  *versus*  $< 5\%$  tumorcellemembran-ekspression), BRAF-status og M-stadie ifølge *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) stadieklassificering. Behandlingen fortsatte så længe, der kunne observeres kliniske fordele, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Tumorvurdering blev udført 12 uger efter randomisering, dernæst hver 6. uge i det første år, og derefter hver 12. uge. De primære effektparametre var progressionsfri overlevelse og OS. ORR og responsvarighed blev også vurderet.

*Baseline*-karakteristika var velbalancerede mellem de tre behandlingsgrupper. Medianalderen var 61 år (18-90 år), 65 % af patienterne var mænd, og 97 % var kaukasiere. ECOG-performance-score var 0 (73 %) eller 1 (27 %). De fleste patienter havde AJCC-stadie IV sygdom (93 %); 58 % havde sygdomsstadie M1c ved inklusion i studiet. 22 % af patienterne havde tidligere fået adjuverende behandling. 32 % af patienterne havde BRAF-mutation positivt melanom; 26,5 % af patienterne havde PD-L1  $\geq 5\%$  tumorcellemembranekspression. Ved inklusion i studiet havde 4 % af patienterne hjernemetastaser i anamnesen, og 36 % af patienterne havde LDH højere end ULN ved *baseline*. Fordelingen af patienter med kvantificerbar PD-L1-tumorekspression var velbalanceret på tværs af de tre behandlingsgrupper. PD-L1-tumorekspression blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analysen.

Ved primær analyse (minimum opfølgingsperiode på 9 måneder) var median-PFS 6,9 måneder i nivolumab-gruppen sammenlignet med 2,9 måneder i ipilimumab-gruppen (HR = 0,57; 99,5 % CI: 0,43; 0,76;  $p < 0,0001$ ). Median-PFS var 11,5 måneder i gruppen, der fik ipilimumab i kombination med nivolumab, sammenlignet med 2,9 måneder i ipilimumab-gruppen (HR = 0,42; 99,5 % CI: 0,31; 0,57;  $p < 0,0001$ ).

PFS-resultater fra deskriptiv analyse (opfølgingsperioden var minimum 60 måneder) er vist i figur 2 (hele populationen randomiseret), figur 3 (ved tumor-PD-LI 5 % cut-off) og figur 4 (ved tumor-PD-LI 1 % cut-off).

**Figur 2: Progressionsfri overlevelse (CA209067)**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab	314	174	136	124	110	101	95	90	82	76	45	2	0
Nivolumab	316	151	120	106	97	84	78	73	68	65	40	1	0
Ipilimumab	315	78	46	34	31	28	21	18	17	15	11	1	0

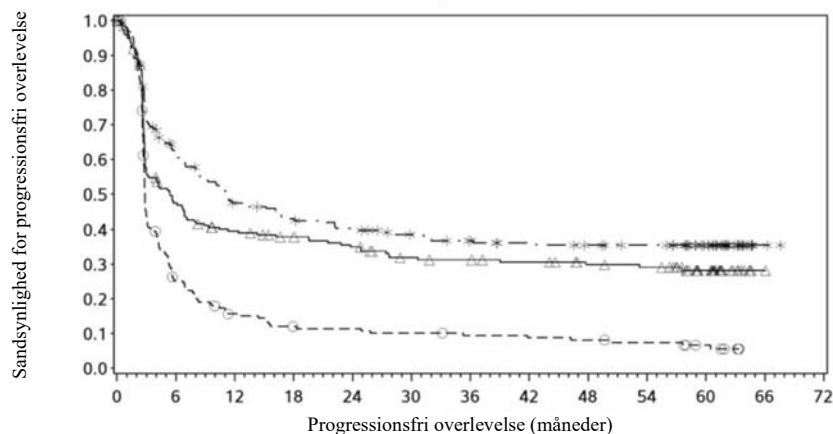
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 182/314), median og 95 % CI: 11,50 (8,74; 19,32)  
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % CI: 49 % (44; 55), PFS-rate ved 60 måneder og 95 % CI: 36 % (32; 42)
- △— Nivolumab (hændelser: 203/316), median og 95 % CI: 6,93 (5,13; 10,18)  
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % CI: 42 % (36; 47), PFS-rate ved 60 måneder og 95 % CI: 29 % (24; 35)
- Ipilimumab (hændelser: 261/315), median og 95 % CI: 2,86 (2,79; 3,15).  
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % CI: 18 % (14; 23), PFS-rate ved 60 måneder og 95 % CI: 8 % (5; 12)

Nivolumab+ipilimumab *versus* ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab *versus* ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab+ipilimumab *versus* nivolumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,79 (0,64; 0,96)

**Figur 3: Progressionsfri overlevelse i forhold til PD-L1-ekspression: 5 % cut-off (CA209067)**  
**PD-L1-ekspression < 5 %**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab

210	113	87	78	71	64	59	55	52	49	33	2	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

208	91	73	66	60	50	48	45	40	38	23	1	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

202	45	26	19	18	16	14	13	12	10	6	0	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

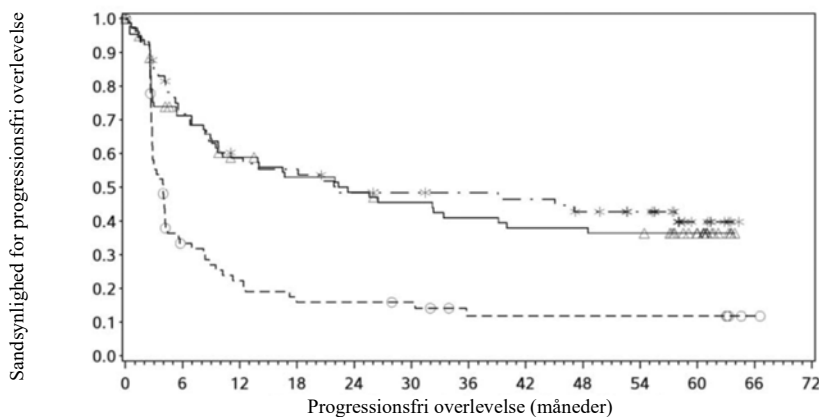
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 123/210), median og 95 % CI: 11,17 (7,98; 17,51)
- △— Nivolumab (hændelser: 136/208), median og 95 % CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (hændelser: 171/202), median og 95 % CI: 2,83 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab versus nivolumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,77 (0,60; 0,98)

**PD-L1-ekspression ≥ 5 %**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab

68	44	35	33	28	27	26	25	22	19	7	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Nivolumab

80	52	41	36	33	30	27	25	25	24	15	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	1	0
----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

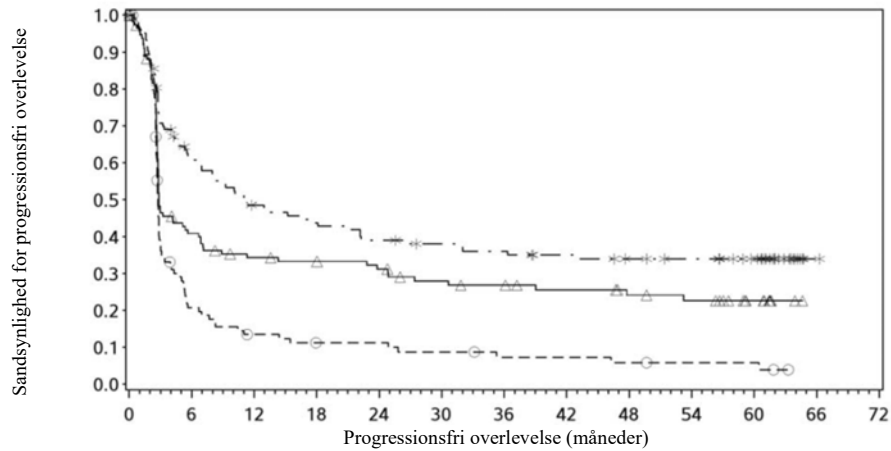
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 36/68), median og 95 % CI: 22,11 (9,72; N.A.)
- △— Nivolumab (hændelser: 46/80), median og 95 % CI: 22,34 (9,46; 40,02)
- Ipilimumab (hændelser: 60/75), median og 95 % CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,37 (0,24; 0,56)

Nivolumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,42 (0,28; 0,62)

Nivolumab+ipilimumab versus nivolumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,89 (0,57; 1,37)

**Figur 4: Progressionsfri overlevelse i forhold til PD-L1-ekspression: 1 % cut-off (CA209067)**  
**PD-L1-ekspression < 1%**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab	123	65	51	46	41	38	36	33	30	28	21	1	0
Nivolumab	117	44	35	33	30	25	23	20	17	15	8	0	0
Ipilimumab	113	20	12	9	9	7	5	5	4	3	3	0	0

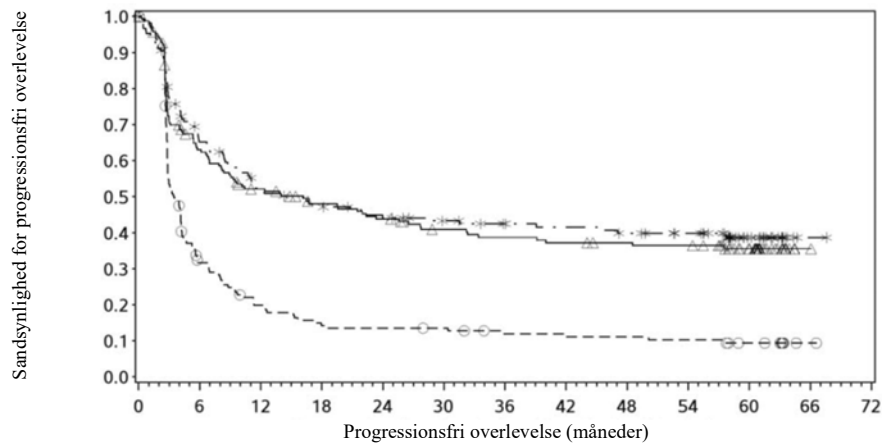
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 73/123), median og 95 % CI: 11,17 (6,93; 22,18)
- △— Nivolumab (hændelser: 82/117), median og 95 % CI: 2,83 (2,76; 5,62)
- Ipilimumab (hændelser: 94/113), median og 95 % CI: 2,76 (2,66; 2,86)

Nivolumab+ipilimumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,39 (0,29; 0,54)

Nivolumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,59 (0,44; 0,80)

Nivolumab+ipilimumab versus nivolumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,66 (0,48; 0,91)

**PD-L1-ekspression ≥ 1%**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab	155	92	71	65	58	53	49	47	44	40	19	1	0
Nivolumab	171	99	79	69	63	55	52	50	48	47	30	1	0
Ipilimumab	164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	8	1	0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 86/155), median og 95 % CI: 16,13 (8,90; 39,06)
- △— Nivolumab (hændelser: 100/171), median og 95 % CI: 16,20 (8,11; 27,66)
- Ipilimumab (hændelser: 137/164), median og 95 % CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,41 (0,31; 0,54)

Nivolumab versus ipilimumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,45 (0,35; 0,58)

Nivolumab+ipilimumab versus nivolumab - *hazard ratio* og 95 % CI: 0,91 (0,68; 1,22)

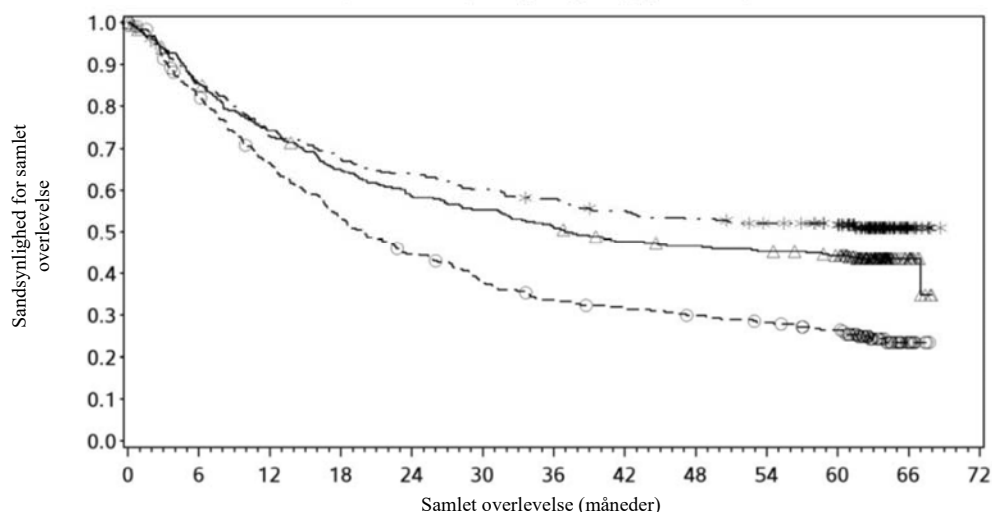


Den endelige (primære) analyse af OS blev foretaget da alle patienter havde haft en opfølgingsperiode på minimum 28 måneder. Ved 28 måneder blev median-OS ikke nået i nivolumab-gruppen sammenlignet med 19,98 måneder i ipilimumab-gruppen (HR = 0,63, 98 % CI: 0,48; 0,81; p-værdi: < 0,0001). Median-OS blev ikke nået i gruppen med ipilimumab i kombination med nivolumab sammenlignet med ipilimumab-gruppen (HR = 0,55, 98 % CI: 0,42; 0,72; p-værdi: < 0,0001).

OS-resultaterne fra en yderligere deskriptiv analyse foretaget efter en opfølgingsperiode på minimum 60 måneder viste resultater i overensstemmelse med den oprindelige primære analyse. OS-resultater fra denne opfølgende analyse er vist i Figur 5 (hele den randomiserede population), Figur 6 og 7 (ved tumor-PD-L1 5 % og 1 % cut-off).

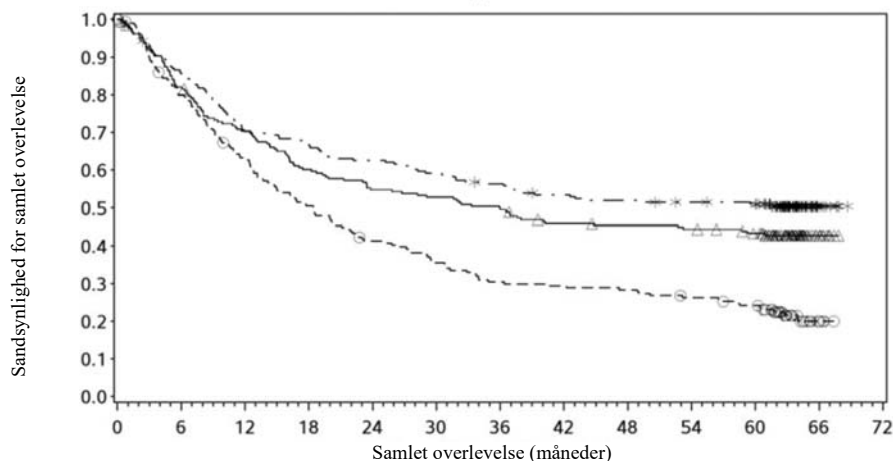
OS-analysen blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende modtagne behandlinger. Efterfølgende systemisk behandling blev modtaget af 34,7 %, 48,1 % og 65,7 % af patienterne i henholdsvis kombinationsarmen, nivolumab-armen og ipilimumab-armene. Efterfølgende immunterapi (inklusive anti-PD1-terapi, anti-CTLA-4 antistof eller anden immunterapi) blev givet til 17,5 %, 33,2 % og 47,3 % af patienterne i henholdsvis kombinationsarmen, nivolumab-armen og ipilimumab-armene.

**Figur 5 Samlet overlevelse (CA209067) - Opfølgingsperiode på minimum 60 måneder**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe												
Nivolumab + ipilimumab												
314	265	227	210	199	187	179	169	163	157	150	14	0
Nivolumab												
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	130	14	0
Ipilimumab												
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	73	12	0
--*--	Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 152/314), median og 95 % CI: N.A. (38,18; N.A.) OS-rate og 95 % CI ved 12 måneder: 73 % (68; 78), 24 måneder: 64 % (59; 69), 36 måneder: 58 % (52; 63) og 60 måneder: 52 % (46; 57)											
—△—	Nivolumab (hændelser: 176/316), median og 95 % CI: 36,93 måneder (28,25; 58,71) OS-rate og 95 % CI ved 12 måneder: 74 % (69; 79), 24 måneder: 59 % (53; 64) 36 måneder: 52 % (46; 57) og 60 måneder: 44 % (39; 50)											
---○---	Ipilimumab (hændelser: 230/315), median og 95 % CI: 19,94 måneder (16,85; 24,61) OS-rate og 95 % CI ved 12 måneder: 67 % (61; 72), 24 måneder: 45 % (39; 50), 36 måneder: 34 % (29; 39), og 60 måneder: 26 % (22; 31)											
Nivolumab+ipilimumab <i>versus</i> ipilimumab - HR (95 % CI): 0,63 (0,52; 0,76); Nivolumab <i>versus</i> ipilimumab - HR (95 % CI): 0,52 (0,42; 0,64); Nivolumab+ipilimumab <i>versus</i> nivolumab - HR (95 % CI): 0,83 (0,67; 1,03)												

**Figur 6: Samlet overlevelse ved PD-L1-ekspression: 5 % cut off (CA209067) - Opfølgningsperiode på minimum 60 måneder PD-L1-ekspression < 5 %**

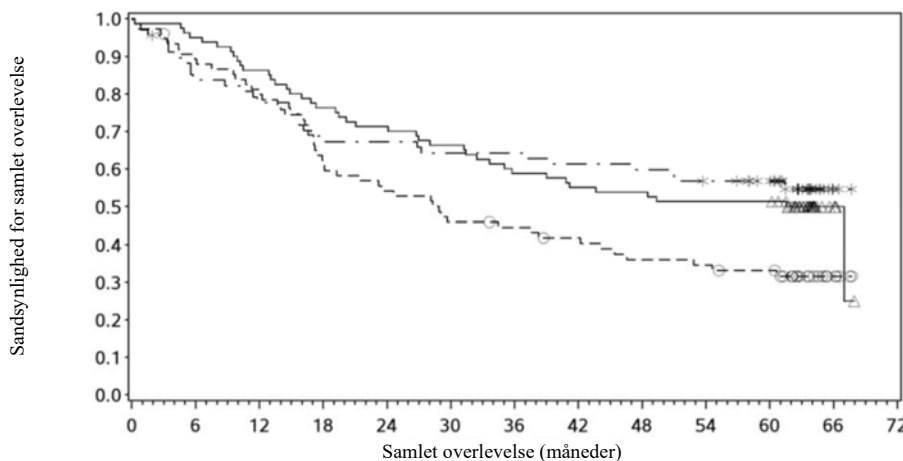


Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab	
210	178 146 139 130 123 116 109 106 103 101 9 0
Nivolumab	
208	169 144 123 112 108 102 92 90 88 82 9 0
Ipilimumab	
202	158 124 99 80 69 59 57 55 50 45 5 0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 103/210), median og 95 % CI: N.A. (32,72; N.A.)
- △— Nivolumab (hændelser: 117/208), median og 95 % CI: 35,94 måneder (23,06; 59,24)
- Ipilimumab (hændelser: 154/202), median og 95 % CI: 18,40 måneder (13,70; 22,51)
- Nivolumab+ipilimumab *versus* ipilimumab - HR (95 % CI): 0,50 (0,39; 0,65)
- Nivolumab *versus* ipilimumab - HR (95 % CI): 0,62 (0,49; 0,79)
- Nivolumab+ipilimumab *versus* nivolumab - HR (95 % CI): 0,81 (0,62; 1,06)

**PD-L1-ekspression ≥ 5 %**

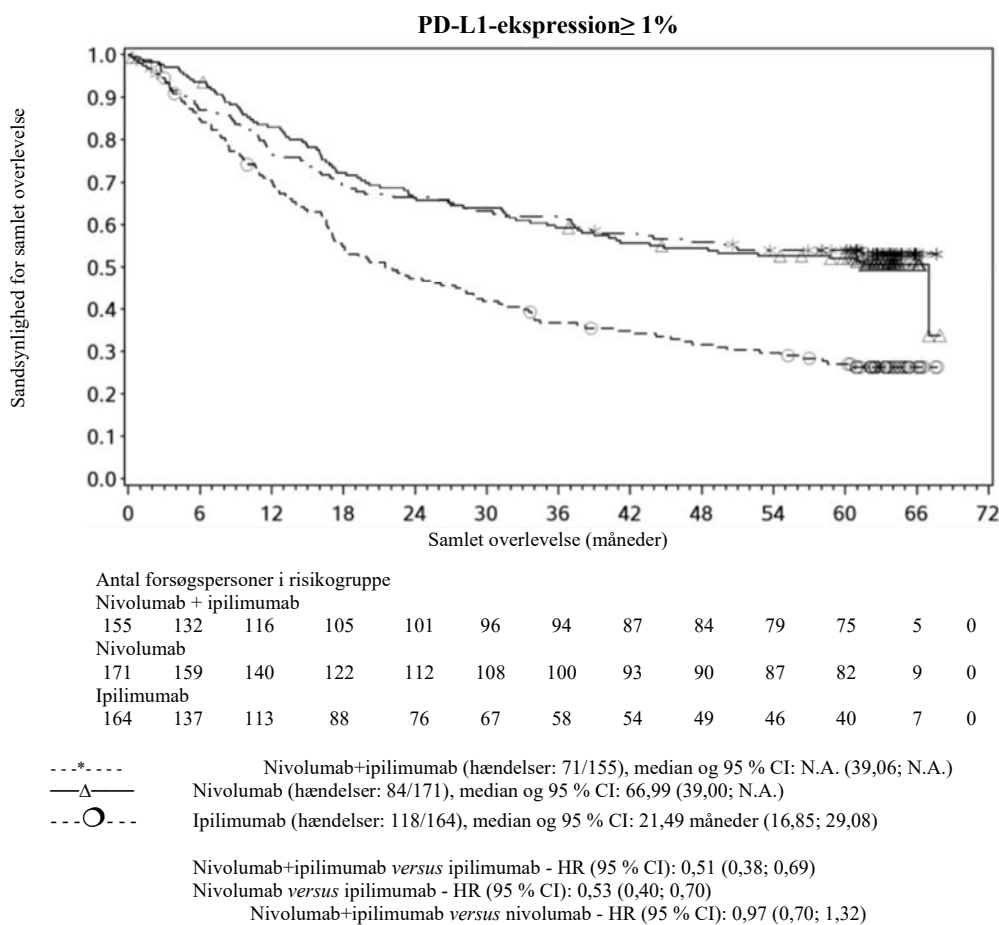
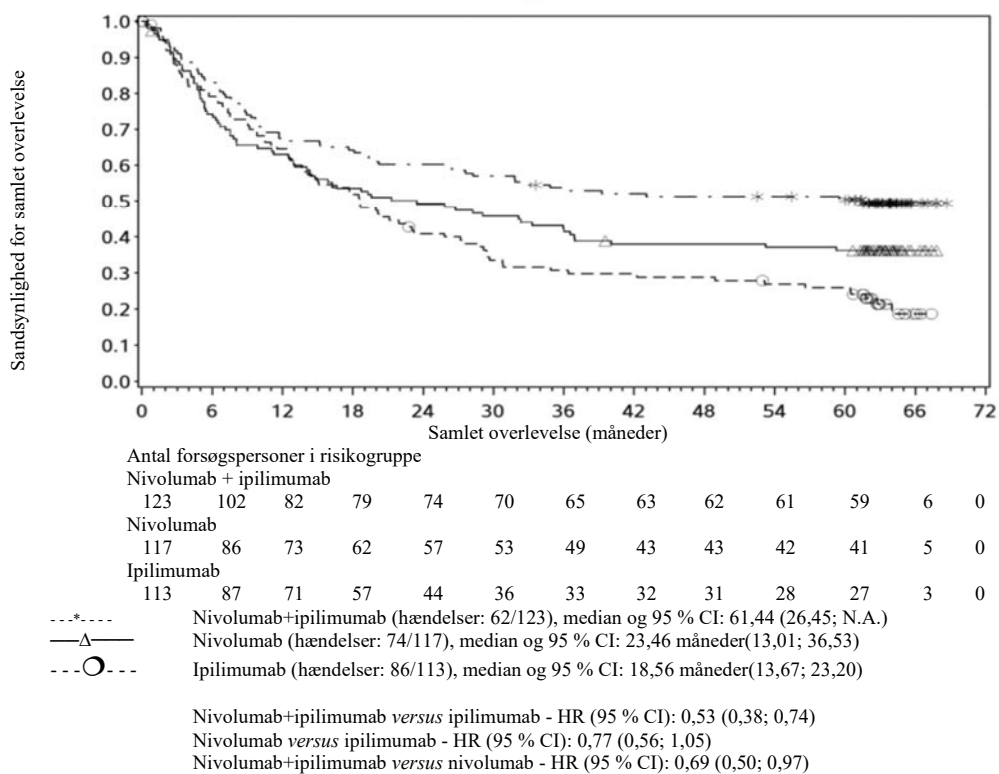


Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab	
68	56 52 45 45 43 43 41 40 37 33 2 0
Nivolumab	
80	76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 5 0
Ipilimumab	
75	66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 5 0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (hændelser: 30/68), median og 95 % CI: N.A. (39,06; N.A.)
- △— Nivolumab (hændelser: 41/80), median og 95 % CI: 61,57 måneder (33,64; N.A.)
- Ipilimumab (hændelser: 50/75), median og 95 % CI: 28,88 måneder (18,10; 44,16)
- Nivolumab+ipilimumab *versus* ipilimumab - HR (95 % CI): 0,58 (0,37; 0,91)
- Nivolumab *versus* ipilimumab - HR (95 % CI): 0,63 (0,42; 0,96)
- Nivolumab+ipilimumab *versus* nivolumab - HR (95 % CI): 0,91 (0,657; 1,46)

**Figur 7: Samlet overlevelse ved PD-L1-ekspression: 1 % cut off (CA209067) - Opfølgningsperiode på minimum 60 måneder**  
**PD-L1-ekspression < 1 %**



Opfølgningsperioden for analysen af ORR var minimum 60 måneder. Respons er sammenfattet i Tabel 10.

**Tabel 10: Objektivt respons (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Objektivt respons</b>	183 (58 %)	141 (45 %)	60 (19 %)
(95 % CI)	(52,6; 63,8)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Oddsratio ( <i>versus</i> ipilimumab)	6,35	3,5	
(95 % CI)	(4,38; 9,22)	(2,46; 5,10)	
Komplet respons (CR)	69 (22 %)	60 (19 %)	18 (6 %)
Partielt respons (PR)	114 (36 %)	81 (26 %)	42 (13 %)
Stabil sygdom (SD)	38 (12 %)	30 (10 %)	69 (22 %)
<b>Responsvarighed</b>			
Median (interval), måneder	N.A. (0-65,2)	N.A. (0-63,3)	14,39 (0-61,9)
Andel ≥ 12 måneders varighed	67 %	71 %	47 %
Andel ≥ 24 måneders varighed	57 %	55 %	36 %
<b>ORR (95 % CI) i forhold til PD-L1-tumorekspression</b>			
<5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥5 %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	58 % (45,9; 68,5) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
<1 %	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
≥1 %	65 % (56,4; 72) n = 155	54 % (46,6; 62) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

Begge nivolumab-arme viste en signifikant PFS og OS-fordel og større ORR sammenlignet med ipilimumab alene. De observerede PFS-resultater ved 18 måneders-opfølgningen og ORR- og OS-resultater ved 28 måneders-opfølgningen blev vist konsistent på tværs af forskellige undergrupper af patienter inklusive ECOG-performance-score ved *baseline*, BRAF-status, M-stadie, alder, hjernemetastaser i anamnesen og LDH-niveau ved *baseline*. Denne observation blev bevaret for OS-resultaterne med en opfølgningsperiode på minimum 60 måneder.

Blandt de 131 patienter, hvor kombinationen blev seponeret på grund af bivirkninger efter en opfølgningsperiode på 28 måneder, var ORR 71 % (93/131), hvoraf 20 % (26/131) opnåede komplet respons, og median-OS var ikke blevet nået.

Begge nivolumab-arme viste større objektive responsrater end ipilimumab uanset PDL1-ekspressionsniveauer. ORR var højere med kombinationen af nivolumab og ipilimumab i forhold til nivolumab-monoterapi på tværs af PD-L1-tumorekspressionsniveauer (Tabel 10) efter en opfølgningsperiode på 60 måneder, hvor det bedste samlede respons i form af komplet respons var korreleret til en forbedret overlevelsesrate.

Efter en opfølgningsperiode på 60 måneder var medianresponsvarighed hos patienter med PD-L1-tumorekspressionsniveau ≥ 5 % ikke nået (18,07-N.A.) i kombinationsarmen, ikke nået (26,71-N.A.) i nivolumab-monoterapi-armen og 31,28 måneder (6,08-N.A.) i ipilimumab-armen. Medianresponsvarighed ved PD-L1-tumorekspression < 5 % var ikke nået (40,08-N.A.) i kombinationsarmen, var ikke nået (50,43-N.A.) i nivolumab-monoterapi-armen og 12,75 måneder (5,32-53,65) i ipilimumab-monoterapi-armen.

Der kan ikke på pålidelig vis fastsættes nogen klar *cut-off* for PD-L1-ekspression, når de relevante endepunkter for tumorrespons og PFS og OS tages i betragtning. Resultater fra eksplorative, multivariate analyser viser patient- og tumorkarakteristika (ECOG-performance-score, M-stadie, LDH ved *baseline*, BRAF-mutationsstatus, PD-L1-status og køn), som kan være medvirkende til overlevelsesudfaldet.

#### Effekt i forhold til BRAF-status:

Efter en opfølgingsperiode på 60 måneder havde BRAF[V600]-mutationspositive patienter og patienter med BRAF-vildtype, som blev randomiseret til ipilimumab i kombination med nivolumab, en median-PFS på henholdsvis 16,76 måneder (95 % CI: 8,28; 32,0) og 11,17 måneder (95 % CI: 7,0; 18,14), mens de patienter, der blev randomiseret til nivolumab-monoterapi, havde en median-PFS på henholdsvis 5,6 måneder (95 % CI: 2,79; 9,46) og 8,18 måneder (95 % CI: 5,13; 19,55). BRAF[V600]-mutationspositive patienter og patienter med BRAF-vildtype, som blev randomiseret til ipilimumab-monoterapi, havde en median-PFS på henholdsvis 3,38 måneder (95 % CI: 2,79; 5,19) og 2,83 måneder (95 % CI: 2,76; 3,06).

Efter en opfølgingsperiode på 60 måneder havde BRAF[V600]-mutationspositive patienter og patienter med BRAF-vildtype, som blev randomiseret til ipilimumab i kombination med nivolumab, en ORR på henholdsvis 67,0 % (95 % CI: 57,0; 75,9; n = 103) og 54,0 % (95 % CI: 47,1; 60,9; n = 211), mens de patienter, der blev randomiseret til nivolumab-monoterapi, havde en ORR på henholdsvis 37,87 % (95 % CI: 28,2; 48,1; n = 98) og 47,7 % (95 % CI: 40,9; 54,6; n = 218). BRAF[V600]-mutationspositive patienter og patienter med BRAF-vildtype, som blev randomiseret til ipilimumab-monoterapi, havde en ORR på 23,0 % (95 % CI: 15,2; 32,5; n = 100) og 17,2 % (95 % CI: 12,4; 22,9; n = 215),

Efter en opfølgingsperiode på 60 måneder var median-OS hos BRAF[V600]-mutationspositive patienter ikke nået i kombinationsarmen og 45,5 måneder i nivolumab-monoterapi-armen. Median-OS var 24,6 måneder for BRAF[V600]-mutationspositive patienter i ipilimumab-monoterapi-armen. Median-OS var 39,06 måneder for patienter med BRAF-vildtype i kombinationsarmen, 34,37 måneder i nivolumab-monoterapi-armen og 18,5 måneder i ipilimumab-monoterapi-armen. OS HRs for ipilimumab i kombination med nivolumab *versus* nivolumab-monoterapi var 0,70 (95 % CI: 0,46; 1,05) for BRAF[V600]-mutationspositive patienter og 0,89 (95 % CI: 0,69; 1,15) for patienter med BRAF-vildtype.

#### Randomiseret fase 2-studie med ipilimumab i kombination med nivolumab og ipilimumab (CA209069)

Studie CA209069 var et randomiseret, dobbeltblindet fase 2-studie, som sammenlignede kombinationen af nivolumab og ipilimumab med ipilimumab alene hos 142 patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom med lignende inklusionskriterier som i studie CA209067 og den primære analyse hos patienter med BRAF-vildtype-melanom (77 % af patienterne). Investigatorvurderet ORR var 61 % (95 % CI: 48,9; 72,4) i kombinationsarmen (n = 72) *versus* 11 % (95 % CI: 3,0; 25,4) i ipilimumab-armen (n = 37). De estimerede OS-rater efter 2 og 3 år var henholdsvis 68 % (95 % CI: 56; 78) og 61 % (95 % CI: 49; 71) for kombinationen (n = 73) og henholdsvis 53 % (95 % CI: 36; 68) og 44 % (95 % CI: 28; 60) for ipilimumab alene (n = 37).

#### Renalcellekarcinom (RCC)

##### Randomiseret fase 3-studie med ipilimumab i kombination med nivolumab *versus* sunitinib (CA209214)

Sikkerheden og virkningen af ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg til behandling af fremskredent/metastatisk RCC blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3 studie (CA209214). Studiet inkluderede patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom med en *clear cell*-komponent. Den primære effektpopulation inkluderede de mellem- eller højrisikopatienter med mindst 1 eller flere af de 6 prognostiske risikofaktorer i *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) (mindre end et år fra diagnosetidspunktet for renalcellekarcinom til randomisering, Karnofsky Performance Status (KPS) < 80 %, hæmoglobin mindre end den nedre normalgrænse, korregeret calcium højere end 10 mg/dl, blodpladetal højere end den øvre normalgrænse og absolut neutrofiltal højere end den øvre normalgrænse). Studiet inkluderede patienter uagtet deres PD-L1 tumorstatus. Patienter med KPS < 70 % og patienter med hjernemetastaser i anamnesen, aktiv autoimmun sygdom eller en

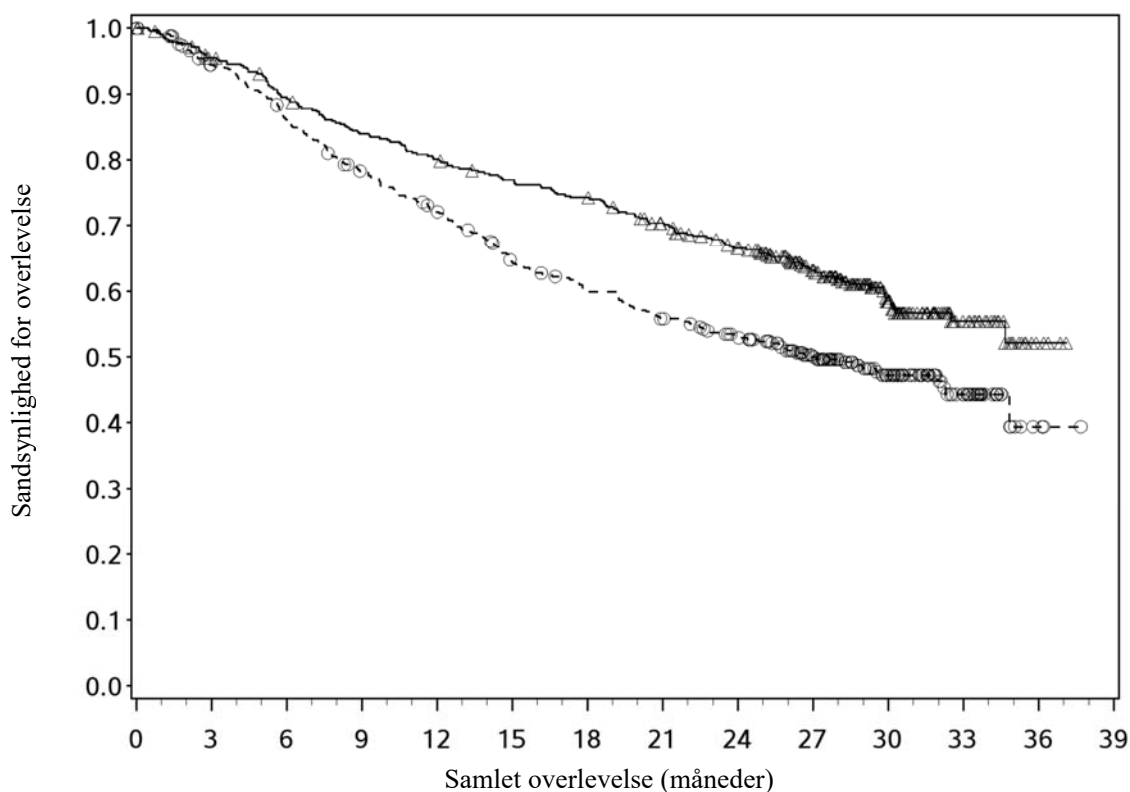
sygdomstilstand, der krævede systemisk immunsuppression, blev udelukket fra studiet. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

I alt blev 1096 patienter randomiseret i studiet. Af dem havde 847 patienter mellem- eller højrisiko-RCC, og fik enten ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administreret intravenøst over 30 minutter i kombination med nivolumab administreret intravenøst over 60 minutter hver 3. uge for 4 doser, efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt, administreret oralt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause, hver cyklus. Behandlingen fortsatte så længe, der kunne observeres klinisk fordel, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Den første tumorvurdering blev udført 12 uger efter randomisering, og blev derefter foretaget hver 6. uge i det første år og herefter hver 12. uge indtil progression eller seponering, alt efter, hvad der indtraf sidst. Behandling efter initial investigatorvurderet RECIST, version 1.1-defineret progression var tilladt, hvis patienten efter investigators vurdering oplevede klinisk fordel og tolererede studiemedicinen. De primære effektparametre var OS, ORR og PFS som bestemt af *Blinded Independent Central Review* (BICR) hos mellem- eller højrisikopatienter.

*Baseline*-karakteristika var generelt velbalancerede mellem de to grupper. Medianalderen var 61 år (21-85) med 38 %  $\geq$  65 år og 8 %  $\geq$  75 år. Størstedelen af patienterne var mænd (73 %) og kauasiere (87 %), og 31 % og 69 % af patienterne havde en KPS ved *baseline* på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Mediantiden fra initial diagnosticering til randomisering var 0,4 år i både gruppen med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg og i sunitinibgruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 7,9 måneder (1 dag-21,4<sup>+</sup> måneder) hos ipilimumab med nivolumab-behandlede patienter og 7,8 måneder (1 dag-20,2<sup>+</sup> måneder) hos sunitinib-behandlede patienter. Ipilimumab med nivolumab-behandling blev fortsat efter progression hos 29 % af patienterne.

Kaplan-Meier-kurverne for OS (med en minimum opfølgingsperiode på 24 måneder) hos mellem- eller højrisikopatienter er vist i Figur 8.

**Figur 8: Kaplan-Meier-kurverne for OS hos mellem- eller højrisikopatienter (CA209214)**



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab + ipilimumab

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (hændelser: 166/425), median og 95,0 % CI: N.A. (32,49; N.A.)

--○-- Sunitinib (hændelser: 209/422), median og 95,0 % CI: 26,97 (22,08; 34,83)

Hos mellem- eller højrisikopatienter blev OS-fordel observeret i ipilimumab i kombination med nivolumab-armen *versus* sunitinib uanset PD-L1-tumorekspressionsniveau. Median-OS for PD-L1-tumorekspression  $\geq 1\%$  blev ikke nået for ipilimumab i kombination med nivolumab, og var 19,61 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,78). For PD-L1-tumorekspression  $< 1\%$  var median-OS 34,7 måneder for ipilimumab i kombination med nivolumab, og den var 32,2 måneder for sunitinib-armen (HR = 0,70; 95 % CI: 0,54; 0,92).

CA209214 randomiserede også 249 lav-risikopatienter ifølge IMDC-kriterierne til nivolumab plus ipilimumab (n = 125) eller til sunitinib (n = 124). Disse patienter blev ikke evalueret som en del af den primære effektpopulation. OS hos lav-risikopatienterne, der fik nivolumab plus ipilimumab, havde en *hazard ratio* på 1,13 (95 % CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710) sammenlignet med sunitinib.

Der foreligger ingen data fra anvendelse af ipilimumab i kombination med nivolumab hos førstelinje RCC-patienter med kun en *non-clear cell*-histologi.

Effektresultater hos mellem- eller højrisikopatienter er vist i tabel 11.

**Tabel 11: Effektræsultater hos mellem- eller højrisikopatienter (CA209214)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
<b>Samlet overlevelse</b>			
Hændelser	140 (33 %)		188 (45 %)
<i>Hazard ratio</i> <sup>a</sup>		0,63	
99,8 % CI		(0,44; 0,89)	
p-værdi <sup>b,c</sup>		< 0,0001	
Median (95 % CI)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Hyppighed (95 % CI)			
Ved 6 måneder	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
Ved 12 måneder	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
<b>Progressionsfri overlevelse</b>			
Hændelser	228 (53,6 %)		228 (54,0 %)
<i>Hazard ratio</i> <sup>a</sup>		0,82	
99,1 % CI		(0,64; 1,05)	
p-værdi <sup>b,h</sup>		0,0331	
Median (95 % CI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
<b>Bekræftet objektivt respons (BICR)</b>			
	177 (41,6 %)		112 (26,5 %)
(95 % CI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Forskel i ORR (95 % CI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)	
p-værdi <sup>e,f</sup>		< 0,0001	
Komplet respons (CR)	40 (9,4 %)		5 (1,2 %)
Partielt respons (PR)	137 (32,2 %)		107 (25,4 %)
Stabil sygdom (SD)	133 (31,3 %)		188 (44,5 %)
<b>Medianresponsvarighed<sup>g</sup></b>			
Måneder (interval)	NE (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )		18,17 (1,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> )
<b>Mediantid til respons</b>			
Måneder (interval)	2,8 (0,9-11,3)		3,0 (0,6-15,0)

<sup>a</sup> Udledt af en stratificeret proportional risikomodel.

<sup>b</sup> Udledt af en stratificeret log-rank test.

<sup>c</sup> p-værdi blev sammenlignet med en alfa-værdi på 0,002 for at opnå statistisk signifikans.

<sup>d</sup> Strata-justeret forskel.

<sup>e</sup> Baseret på stratificeret DerSimonian & Laird-test.

<sup>f</sup> p-værdi blev sammenlignet med en alfa-værdi på 0,001 for at opnå statistisk signifikans.

<sup>g</sup> Beregnet ved brug af Kaplan-Meier-metoden.

<sup>h</sup> p-værdi blev sammenlignet med en alfa-værdi på 0,009 for at opnå statistisk signifikans.

“+” betegner en censureret observation.

NE = ikke estimerbar

En opdateret analyse af OS blev foretaget da alle patienter havde en opfølgingsperiode på minimum 24 måneder (se Figur 8). *Hazard ratio* var ved analysetidspunktet 0,66; (99,8 % CI 0,48-0,91) med 166/425 hændelser i kombinationsarmen, og 209/422 hændelser i sunitinib-armen. Ved 18 måneder var OS-raten 74,3 (95 % CI 69,8-78,2) for ipilimumab i kombination med nivolumab og 59,9 (95 % CI 54,9-64,5) for sunitinib. Ved 24 måneder var OS-raten 66,5 (95 % CI 61,8-70,9) for ipilimumab i kombination med nivolumab og 52,9 (95 % CI 47,9-57,7) for sunitinib.

Patienter ≥ 75 år udgjorde 8 % af alle mellem- eller højrisikopatienter i CA209214, og kombinationen af ipilimumab og nivolumab viste numerisk mindre effekt på OS (HR 0,97; 95 % CI: 0,48; 1,95), i denne undergruppe *versus* den samlede population. På grund af den lille sub-population kan der ikke drages nogen endelige konklusioner på baggrund af disse data.



### Pædiatrisk population

CA184070 var et åbent, multi-center, dosiseskalerings fase 1 studie af ipilimumab i pædiatriske patienter  $\geq 1$  år til  $\leq 21$  år med målbare/evaluerbare, uhelbredelige, recidiverende eller refraktære solide maligne tumorer uden mulighed for helbredelse med standardbehandling. Studiet inkluderede 13 patienter  $< 12$  år og 20 patienter  $\geq 12$  år. Ipilimumab blev administreret hver 3. uge i 4 doser og derefter hver 12. uge ved fravær af dosisbegrænsende toksicitet (DLT) og sygdomsprogression. De primære endepunkter var sikkerhed og farmakokinetik (PK). Hos patienter på 12 år eller derover med fremskredent melanom, blev ipilimumab 5 mg/kg administreret til 3 patienter og ipilimumab 10 mg/kg administreret til 2 patienter. Stabil sygdom blev opnået hos to patienter på ipilimumab 5 mg/kg dosis; en med en varighed på  $> 22$  måneder.

Forsøg CA184178 var et non-randomiseret, multicenter, åbent fase 2 studie i unge patienter 12 til  $< 18$  år med tidligere behandlet eller ubehandlet, inoperabelt Stadie III eller Stadie IV malignt melanom. Ipilimumab blev administreret hver 3. uge i 4 doser. Det primære effektendepunkt var 1-års overlevelsesrate. De sekundære effektendepunkter, bedste overordnede responsrate (BORR), stabil sygdom (SD), sygdomskontrolrate (DCR) og progressionsfri overlevelse (PFS), blev baseret på WHOs kriterier og afgjort efter investigators vurdering. Samlet overlevelse (OS) blev også evalueret. Evaluering af tumorer blev foretaget ved uge 12. Alle patienter blev fulgt i mindst 1 år. Ipilimumab 3 mg/kg blev administreret til fire patienter og ipilimumab 10 mg/kg blev administreret til otte patienter. De fleste patienter var af hankøn (58 %) og hvide (92 %). Medianalder var 15 år. Stabil sygdom blev opnået i 260 dage hos en patient på ipilimumab 3 mg/kg og i omkring 14 måneder hos en patient på ipilimumab 10 mg/kg. To patienter behandlet med ipilimumab 10 mg/kg oplevede partiel respons, hvoraf et var et længerevarende respons på mere end 1 år. Yderligere effektresultater er præsenteret i Tabel 12.

<b>Tabel 12:</b>	<b>Effektresultater i CA184178</b>	
	Ipilimumab 3 mg/kg N= 4	Ipilimumab 10 mg/kg N= 8
1-års OS (%) (95 % CI)	75 % (12,8; 96,1)	62,5 % (22,9; 86,1)
BORR (%) (95 % CI)	0 % (0; 60,2)	25 % (3,2; 65,1)
SD (n/N) <sup>a</sup>	1/4	1/8
DCR (%) (95 % CI)	25 % (0,6; 80,6)	37,5 % (8,5; 75,5)
Median-PFS (måneder) (95 % CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE <sup>a</sup> )
Median-OS (måneder) (95 % CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Ikke opnået (5,2; NE)

<sup>a</sup> NE= ikke estimerbar

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ipilimumabs farmakokinetik blev undersøgt hos 785 patienter med fremskredent melanom, som fik induktionsdoser fra 0,3 til 10 mg/kg administreret en gang hver 3. uge til i alt 4 doser. Ipilimumabs  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  og AUC viste sig at være dosisproportionelle inden for det undersøgte dosisinterval. Efter gentagen dosering af ipilimumab hver 3. uge var CL tidsinvariant, og minimal systemisk akkumulering blev observeret og tydeliggjort ved et akkumuleringsindeks på 1,5 gange eller mindre. *Steady-state* for ipilimumab blev nået ved den tredje dosis. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse blev følgende gennemsnitlige (variationskoefficient i procent) parametre for ipilimumab nået: halveringstid på 15,4 dage (34,4 %); systemisk CL på 16,8 ml/time (38,1 %); og fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,47 l (10,1 %). Den gennemsnitlige (variationskoefficient i procent)  $C_{min}$  for ipilimumab nået ved *steady-state* med en induktionsbehandling på 3 mg/kg var 19,4 µg/ml (74,6 %).

CL af ipilimumab øgedes i takt med øget kropsvægt og øget LDH ved behandlingsstart; dosisjustering er imidlertid ikke nødvendig ved øget LDH eller kropsvægt efter administration på basis af mg/kg dosering. CL blev ikke påvirket af alder (23-88 år), køn, samtidig brug af budesonid eller dacarbazin, performance status, HLA-A2\*0201 status, let nedsat leverfunktion, nedsat nyrefunktion,

immunogenicitet og tidligere kræftbehandling. Den racemæssige effekt blev ikke undersøgt, da der ikke var tilstrækkelige data i ikke-kaukasiske etniske grupper. Der er ikke udført kontrollerede studier for at vurdere ipilimumabs farmakokinetik i den pædiatriske population eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Baseret på en analyse af eksponeringsrespons hos 497 patienter med fremskredent melanom var OS uafhængig af tidligere systemisk kræftbehandling og øgedes i takt med højere C<sub>minss</sub> ipilimumab-plasmakoncentrationer.

*YERVOY i kombination med nivolumab:* Når ipilimumab 3 mg/kg blev administreret i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var der ingen effekt af nivolumab på ipilimumabs CL.

Når det blev administreret i kombination med nivolumab, havde antistofferne mod ipilimumab ikke nogen effekt på ipilimumabs CL.

*YERVOY i kombination med nivolumab:* Når ipilimumab 1 mg/kg blev administreret i kombination med nivolumab 3 mg/kg, mindskedes ipilimumabs CL med 1,5 %, og nivolumabs CL øgedes med 1 %, hvilket ikke blev anset for klinisk relevant. Ipilimumabs CL øgedes med 9 % og nivolumabs CL øgedes med 29 %, når ipilimumab 3 mg/kg blev administreret i kombination med nivolumab 1 mg/kg, hvilket ikke blev anset for klinisk relevant.

Når ipilimumab blev administreret i kombination med nivolumab øgedes ipilimumabs CL med 5,7 % ved tilstedeværelse af anti-ipilimumab-antistoffer og nivolumabs CL øgedes med 20 % ved tilstedeværelse af anti-nivolumab-antistoffer. Disse ændringer blev ikke anset for klinisk relevante.

#### Nedsat nyrefunktion

I den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier med patienter med metastatisk melanom blev CL af ipilimumab ikke påvirket af eksisterende let og moderat nedsat nyrefunktion. Kliniske og farmakokinetiske data for eksisterende alvorligt nedsat nyrefunktion er begrænsede; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges.

#### Nedsat leverfunktion

I den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier med patienter med metastatisk melanom blev CL af ipilimumab ikke påvirket af eksisterende let nedsat leverfunktion. Kliniske og farmakokinetiske data for eksisterende moderat nedsat leverfunktion er begrænsede; det potentielle behov for dosisjustering kan ikke fastlægges. Der blev ikke identificeret nogen patienter med eksisterende alvorligt nedsat leverfunktion i kliniske studier.

#### Pædiatriske population

Baseret på populations-PK-analyse af tilgængelige poolede data fra 565 patienter fra 4 fase 2 studier i voksne (n = 521) og 2 pædiatriske studier (n = 44) viste CL af ipilimumab sig at stige med stigende *baseline* kropsvægt. Alder (2-87 år) havde ingen klinisk relevant effekt på CL af ipilimumab. Det estimerede geometriske gennemsnit af CL er 8,72 ml/time for unge patienter i alderen ≥ 12 til < 18 år. Eksponering hos unge er sammenlignelig med den hos voksne ved den samme dosis i mg/kg. Baseret på en simulering i voksne og pædiatriske patienter blev sammenlignelig eksponering opnået hos voksne og pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 3 mg/kg hver 3. uge.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske studier med intravenøs gentagen dosering hos aber var ipilimumab veltolereret. Immunmedierede bivirkninger blev sjældent observeret (~3 %) og omfattede colitis (som medførte et enkelt dødsfald), dermatitis og infusionsreaktion (muligvis på grund af akut cytokin frigivelse, som skyldes en hurtig injektionshastighed). Der er observeret nedsat vægt af skjoldbruskkirtlen og testis i et studie uden ledsagende histopatologiske fund; den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Effekten af ipilimumab på prænatal og postnatal udvikling blev undersøgt i et studie med cynomolgusaber. Drægtige aber fik ipilimumab hver 3. uge fra starten af organogenesis i første trimester til fødslen ved eksponeringsniveauer (AUC), der enten svarede til eller var højere end eksponeringen ved den kliniske dosis på 3 mg/kg ipilimumab. Der blev ikke påvist nogen behandlingsrelaterede virkninger på reproduktionen i de to første trimestre i drægtighedsperioden. I begyndelsen af tredje trimester havde begge ipilimumab-grupper en højere forekomst af aborter, dødfødsler, præmature fødsler (med tilsvarende lavere fødselsvægt) og spædbørnsdødelighed i forhold til kontroldyrene; disse fund var dosisafhængige. Derudover blev der identificeret eksterne eller viscerale udviklingsmæssige anomalier i det urogenitale system hos 2 nyfødte, der blev eksponeret for ipilimumab *in utero*. En nyfødt hunabe havde unilaterale renal agenesi i venstre nyre og ureter, og en nyfødt hanabe havde urethra-atresi med urinvejsobstruktion og subkutan skrotalt ødem. Forbindelsen mellem disse misdannelser og behandlingen er uklar.

Der er ikke foretaget studier for at evaluere ipilimumabs mutagene og karcinogene potentiale. Der er ikke udført fertilitetsstudier.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Tris-hydrochlorid (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediolhydrochlorid)

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Pentetatsyre (diethylentriaminpentetatsyre)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter åbning

Infusionsvæske: Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør medicinen infunderes eller fortyndes umiddelbart efter åbning. Det er påvist, at det ufortyndede eller fortyndede koncentrat (mellem 1 og 4 mg/ml) har en kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet i 24 timer ved 25 °C eller ved 2°C-8 °C. Hvis infusionsvæsken (ufortyndet eller fortyndet) ikke anvendes straks, skal den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) eller ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) og anvendes inden for 24 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat i et hætteglas (Type I-glas) med en prop (coated butylgummi) og et flip-off låg (aluminium). Pakningsstørrelse på 1.

40 ml koncentrat i et hætteglas (Type I-glas) med en prop (coated butylgummi) og et flip-off låg (aluminium). Pakningsstørrelse på 1.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af lægemidlet skal foretages af uddannet personale i overensstemmelse med god praksis, især med henblik på aseptik.

### Beregning af dosis:

Ipilimumab som monoterapi eller i kombination med nivolumab:

Den ordinerede dosis til patienten gives i mg/kg. Totaldosis beregnes på baggrund af den ordinerede dosis. Det kan være nødvendigt med mere end 1 hætteglas YERVOY koncentrat for at kunne give patienten den totale dosis.

- Et 10 ml hætteglas med YERVOY koncentrat giver 50 mg ipilimumab; et 40 ml hætteglas giver 200 mg ipilimumab.
- Den totale ipilimumab dosis i mg = patientens vægt i kg × den ordinerede dosis i mg/kg.
- Mængden af YERVOY koncentrat til klargøring af dosis (ml) = den totale dosis i mg, divideret med 5 (styrken af YERVOY koncentrat er 5 mg/ml).

### Klargøring af infusion:

Man skal sørge for aseptisk håndtering, mens infusionen forberedes.

YERVOY kan anvendes til intravenøs administration enten:

- ufortyndet, efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- efter fortynding til op til 5 gange den oprindelige mængde koncentrat (op til 4 dele opløsningsvæske til 1 del koncentrat). Den færdige koncentration bør være fra 1 til 4 mg/ml. Til fortynding af YERVOY koncentrat kan der anvendes enten:
  - natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske; eller
  - 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske

### TRIN 1

- Lad det passende antal hætteglas med YERVOY stå ved stuetemperatur i ca. 5 minutter.
- Kontroller YERVOY koncentrat for partikler eller misfarvning. YERVOY koncentrat er en klar til let opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde lyse (få) partikler. YERVOY må ikke anvendes, hvis der er usædvanligt mange partikler og tegn på misfarvning.
- Udtag den påkrævede mængde YERVOY koncentrat ved brug af en passende steril sprøjte.

### TRIN 2

- Overfør koncentratet til en steril, tom glasflaske eller intravenøs pose (PVC eller non-PVC).
- Hvis det er relevant udføres fortynding med den påkrævede mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske. For at lette klargøringen kan koncentratet også overføres direkte til en præfyldt pose indeholdende en passende volumen af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning til injektion. Blandes forsigtigt ved omrøring.

#### Administration:

YERVOY infusionen må ikke administreres som intravenøs bolusinjektion.

YERVOY infusion administreres intravenøst over en periode på 30 eller 90 minutter alt afhængig af dosis.

YERVOY infusionen må ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i samme intravenøse slange. Der skal anvendes en separat infusionsslange.

Der skal anvendes et infusionsæt og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porrestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

YERVOY-infusionen er kompatibel med:

- PVC-infusionsæt
- In-line filtre af polyetersulfon (0,2 µm til 1,2 µm) og nylon (0,2 µm)

Efter at infusionen er gennemført, gennemskyllles i.v. slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/1/11/698/001-002

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

Dato for seneste fornyelse: 21 april 2016

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om YERVOY findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italien

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere YERVOY, er forsynet med/har adgang til følgende, så de kan udlevere det til deres patienter:

- Informationsbrochure til patienter inklusive patient-informationskort

Væsentlige punkter i informationsbrochuren til patienterne og i patient-informationskortet:

- Kort introduktion til ipilimumab og formålet med risikominimeringsforanstaltningerne.
- Information om, at ipilimumab kan forårsage alvorlige bivirkninger mange steder i kroppen, som kan medføre død og derfor skal behandles straks.
- Anmodning om at fortælle lægen om alle patientens sygdomme før behandlingen.
- Beskrivelse af de vigtigste symptomer på immunrelaterede bivirkninger og vigtigheden af straks at fortælle det til lægen, hvis symptomer opstår, vedvarer eller forværres.
  - Mave-tarmkanalen: diarre, blodig afføring, mavesmerter, kvalme eller opkastning
  - Lever: gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
  - Hud: udslæt, blærer og/eller afskalning af huden, mundsår
  - Øjne: sløret syn, synsændringer, øjensmerter
  - Generelt: feber, hovedpine, træthed, svimmelhed eller besvimelse, mørkfarvet urin, blødning, svaghedsfølelse, følelseløshed i ben, arme eller ansigt, adfærdsendringer som f.eks. mindre sexlyst, irritabilitet eller glemsomhed
- Vigtigheden af at undlade selv at behandle eventuelle symptomer uden først at tale med sundhedspersonalet.
- Link til indlægssedlen på EMA's hjemmeside.
- Vigtigheden af altid at have det løse patient-informationskort på sig for at kunne vise det ved alle besøg hos andre læger end den ordinerende (f.eks. sundhedspersonalet på skadestuen). Kortet minder patienten om de vigtigste symptomer, som straks skal rapporteres til lægen/sygeplejersken. Det indeholder også en opfordring om at påføre den ordinerende læges kontaktoplysninger og advare andre læger om, at patienten er i behandling med ipilimumab.

Forud for markedsføring af lægemidlet i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og udformningen af ovenstående materiale.



- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltning efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltning:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at belyse ipilimumabs bidrag til effekt og toksicitet af kombinationsregimet med nivolumab og ipilimumab skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et randomiseret klinisk studie, hvor effekt og sikkerhed af kombinationen af nivolumab og ipilimumab sammenlignes med nivolumab som monoterapi hos tidligere ubehandlede voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom i mellem- eller højrisikogruppen, og med et passende spektrum af PD-L1-ekspressionsniveauer. Dette studie skal udføres i henhold til en aftalt protokol.	30. september 2021

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

YERVOY 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Ipilimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml koncentrat indeholder 5 mg ipilimumab.  
1 hætteglas indeholder 50 mg ipilimumab.  
1 hætteglas indeholder 200 mg ipilimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Tris-hydrochlorid, natriumchlorid, mannitol (E421), pentetatsyre, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kun til engangsbrug.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN

<NN>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

YERVOY 5 mg/ml sterilt koncentrat  
Ipilimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml koncentrat indeholder 5 mg ipilimumab.  
1 hætteglas indeholder 50 mg ipilimumab.  
1 hætteglas indeholder 200 mg ipilimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: Tris-hydrochlorid, natriumchlorid, mannitol (E421), pentetatsyre, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Sterilt koncentrat

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

i.v. anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kun til engangsbrug.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### YERVOY 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning ipilimumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge YERVOY
3. Sådan skal du bruge YERVOY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

YERVOY indeholder det aktive stof ipilimumab, som er et protein, der hjælper immunsystemet med at angribe og ødelægge kræftceller.

Ipilimumab alene anvendes til behandling af fremskredent melanom (en bestemt type hudkræft) hos voksne og unge på 12 år og derover.

Ipilimumab i kombination med nivolumab anvendes til behandling af

- fremskredent melanom (en bestemt type hudkræft) hos voksne
- fremskredent renalcellekarcinom (fremskreden nyrekræft) hos voksne

Da YERVOY kan gives i kombination med nivolumab, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen for dette lægemiddel. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om nivolumab.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge YERVOY

##### Brug ikke YERVOY

- hvis du er **allergisk** over for ipilimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i YERVOY (angivet i afsnit 6 "Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger"). **Tal med lægen**, hvis der er noget, du er i tvivl om.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger YERVOY, da det kan medføre:

- **problemer med hjertet** som f.eks. ændringer i rytmen eller hastigheden af hjerteslag eller en unormal hjerterytme.
- **betændelse i tarmene (colitis)** som kan forværres med blødning eller perforering af tarmen. Tegn og symptomer på colitis kan være diarre (vandig, løs eller blød afføring), flere afføringer end normalt, blod i afføringen eller mørkfarvet afføring, smerter eller ømhed i maveområdet.

- **problemer med lungerne**, f.eks.vejrtrækningsbesvær eller hoste. Det kan være tegn på en betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom).
- **leverbetændelse (hepatitis)** som kan medføre leversvigt. Tegn og symptomer på hepatitis kan være gulfarvning af øjnene eller huden (gulsot), smerter i den højre side af maven, træthed.
- **betændelseslignende reaktion (inflammation) i huden**, som kan medføre alvorlige hudreaktioner (kendt som toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)). Tegn og symptomer på en alvorlig hudreaktion kan være hududslæt med eller uden kløe, afskalning af huden, tør hud, feber, træthed, hævelse af ansigt eller lymfekirtler, øget mængde eosinofile celler (bestemt type hvide blodlegemer) og påvirkning af lever, nyrer eller lunger. Du skal være opmærksom på, at reaktionen DRESS kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis.
- **nervebetændelse** som kan medføre lammelser. Symptomerne på nerveproblemer kan være muskelsvaghed, følelseløshed eller snurren i hænder og fødder, tab af bevidsthed eller problemer med at vågne.
- **betændelseslignende reaktion i nyrerne eller problemer med nyrerne**. Tegn og symptomer kan være unormale prøveresultater for nyrefunktionen eller nedsat urinnmængde.
- **betændelse i de hormonproducerende kirtler** (især i hypofysen, binyrerne og skjoldbruskkirtlen) som kan påvirke måden, hvorpå disse kirtler virker. Tegn og symptomer på at dine kirtler ikke virker ordentligt kan være hovedpine, sløret syn eller dobbeltsyn, træthed, nedsat sexlyst, ændret adfærd.
- **sukkersyge (diabetes)** (symptomer omfatter overdreven tørst, kraftigt øget urinproduktion, øget appetit med vægttab, træthed, sløvhed, svaghedsfølelse, nedtrykthed, irritabilitet og generel utilpashed) eller **diabetisk ketoacidose** (syrestoffer i blodet som følge af diabetes).
- **betændelseslignende reaktion i musklerne** såsom myocarditis (inflammation i hjertemusklen), myositis (inflammation i musklerne) og rhabdomyolyse (stivhed i muskler og led, muskelkramper). Tegn og symptomer kan være muskelsmerter, muskelstivhed, muskelsvaghed, brystmerter eller voldsom træthed.
- **øjenbetændelse**. Tegn og symptomer kan være røde øjne, smerter i øjnene, synsproblemer, sløret syn eller midlertidigt synstab.
- **hæmatofagisk histiocytose**. En sjælden sygdom hvor vores immunforsvar laver for mange, ellers normale, infektions-bekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan inkludere forstørret lever og/eller milt, hududslæt, forstørrede lymfekirtler, vejrtrækningsbesvær, let tendens til blå mærker, nyre-abnormaliteter og hjerteproblemer.

**Fortæl det straks til lægen**, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer eller hvis de bliver værre. **Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.** Din læge vil muligvis give dig anden medicin for at forebygge flere alvorlige komplikationer og mildne dine symptomer, udsætte den næste dosis af YERVOY eller helt stoppe din behandling med YERVOY. Du skal være opmærksom på, at disse tegn og symptomer **nogle gange er forsinkede** og kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis. Inden behandlingen vil lægen undersøge din almene helbredtstilstand. Du vil også få taget **blodprøver** i løbet af behandlingen.

#### **Tal med lægen eller sygeplejersken, inden du får YERVOY**

- hvis du har en **autoimmun sygdom** (en tilstand hvor kroppen angriber sine egne celler);
- hvis du har eller har haft en **kronisk virusinfektion i leveren**, herunder hepatitis B (HBV) eller hepatitis C (HCV);

- hvis du har **human immundefekt virus (hiv)**-infektion eller erhvervet immundefekt syndrom (aids).
- hvis du før har haft en alvorlig hudbivirkning i forbindelse med en tidligere kræftbehandling.
- du tidligere har haft en betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne.

### **Børn og unge**

YERVOY bør ikke anvendes til børn under 12 år.

### **Brug af anden medicin sammen med YERVOY**

#### **Fortæl det til lægen, inden du får YERVOY**

- hvis du tager medicin, der hæmmer immunsystemet, som f.eks. kortikosteroider. Disse typer medicin kan påvirke YERVOYs virkning. Når du er i behandling med YERVOY, kan lægen imidlertid godt give dig kortikosteroider for at nedsætte de bivirkninger, du kan få af YERVOY.
- hvis du tager medicin, der forhindrer blodet i at størkne (antikoagulanter). Denne type medicin kan øge risikoen for blødning i maven eller tarmene, som er en bivirkning ved YERVOY.
- hvis du for nylig har fået ordineret Zelboraf (vemurafenib; et andet lægemiddel til behandling af hudkræft). Når YERVOY gives efter vemurafenib kan der være øget risiko for hudbivirkninger.

**Fortæl også altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.**

**Du må ikke tage anden medicin** under behandlingen uden først at tale med lægen. På baggrund af nye oplysninger frarådes samtidig brug af YERVOY (ipilimumab) og vemurafenib, da der ses en øget skadelig virkning på leveren.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

**Du må ikke bruge YERVOY, hvis du er gravid**, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

YERVOYs virkning hos gravide kvinder kendes ikke, men det er muligt, at det aktive stof ipilimumab kan skade det ufødte barn.

- Du skal anvende **sikker prævention**, mens du behandles med YERVOY, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder.
- **Fortæl det til lægen**, hvis du bliver gravid, mens du anvender YERVOY.

Man ved ikke, om ipilimumab udskilles i mælken. Det forventes dog ikke, at spædbarnet eksponeres for ipilimumab i nogen betydelig grad gennem mælken, og der forventes ingen påvirkning af det ammede spædbarn. Spørg lægen, om du må amme under eller efter behandlingen med YERVOY.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Kør ikke bil eller cykel og anvend ikke maskiner**, hvis du har fået YERVOY, medmindre du er sikker på, at du har det godt. Træthed og svaghedsfølelse er en meget almindelig bivirkning ved YERVOY. Dette kan påvirke din evne til at køre bil, cykle eller betjene maskiner.

### **YERVOY indeholder natrium**

**Fortæl det til lægen**, inden du får YERVOY, hvis du er på en diæt med lavt natriumindhold (lavt saltindhold).

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 10 ml hætteglas. Dette svarer til 1,15 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 92 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 40 ml hætteglas. Dette svarer til 4,60 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

### **3. Sådan skal du bruge YERVOY**

#### **Sådan får du YERVOY**

Du vil få YERVOY på et hospital eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

Når YERVOY gives alene til behandling af hudkræft, vil du få YERVOY som en intravenøs infusion (som drop) i en vene over en periode på 90 minutter.

Hvis du får YERVOY sammen med nivolumab til behandling af hudkræft, vil du få de første 4 doser som en infusion over en periode på 90 minutter med 3 ugers mellemrum (kombinationsfasen). Herefter vil du få nivolumab som en infusion over en periode på 30 eller 60 minutter hver 2. eller 4. uge, alt afhængigt af den dosis, du modtager (enkeltstoffasen).

Hvis du får YERVOY sammen med nivolumab til behandling af fremskreden nyrekræft. De første 4 doser vil du få som en infusion givet over en periode på 30 minutter og med 3 ugers mellemrum (kombinationsfasen). Herefter vil du få nivolumab som en infusion over en periode på 30 eller 60 minutter hver 2. eller 4. uge, alt afhængigt af den dosis, du modtager (enkeltstoffasen).

#### **Så meget YERVOY skal du have**

Når YERVOY gives alene til behandling af hudkræft, er den anbefalede dosis 3 mg ipilimumab pr. kilogram kropsvægt.

Den mængde YERVOY du får, bliver beregnet ud fra din kropsvægt. Afhængig af din dosis vil hele eller noget af indholdet i YERVOY hætteglasset blive fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionssvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose injektionssvæske før brug. Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas for at opnå den nødvendige dosis.

Du vil blive behandlet med YERVOY en gang hver 3. uge med i alt 4 doser. Du vil muligvis bemærke nye læsioner eller forværring af allerede eksisterende læsioner på huden, hvilket kan forventes, når du behandles med YERVOY. Lægen vil fortsætte med at give dig YERVOY op til i alt 4 doser, afhængig af hvordan du tolererer behandlingen.

Hvis YERVOY gives sammen med nivolumab til behandlingen af hudkræft, er den anbefalede dosis YERVOY 3 mg ipilimumab pr. kilogram kropsvægt hver 3. uge for de første 4 doser (kombinationsfasen). Herefter er den anbefalede dosis af nivolumab 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge (enkeltstoffasen).

Hvis YERVOY gives sammen med nivolumab til behandlingen af fremskreden nyrekræft, er den anbefalede dosis YERVOY 1 mg ipilimumab pr. kilogram kropsvægt hver 3. uge for de første 4 doser (kombinationsfasen). Herefter er den anbefalede dosis af nivolumab 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge (enkeltstoffasen).

#### **Hvis du har glemt at bruge YERVOY**

Det er meget vigtigt, at du overholder alle dine aftaler om behandling med YERVOY. Hvis du glemmer en aftale, skal du spørge lægen om at få en ny aftale.

#### **Hvis du holder op med at bruge YERVOY**

Hvis du stopper med behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med YERVOY, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du får YERVOY sammen med nivolumab, vil du få nivolumab først og derefter YERVOY.

Du skal læse indlægssedlen for nivolumab, så du kender dette lægemiddel. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om dette lægemiddel.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og forklare dig om risikoen og fordelene ved behandlingen.

##### **Vær opmærksom på vigtige symptomer på inflammation (betændelseslignende tilstand)**

YERVOY virker på dit immunsystem og kan forårsage **inflammation** i dele af din krop.

Inflammation kan medføre alvorlige skader i din krop og nogle inflammationstilstande kan være livstruende.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, der har fået 3 mg/kg ipilimumab alene:

##### **Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- manglende appetit
- diarré (vandig, løs eller blød afføring), opkastning eller kvalme
- hududslæt, kløe
- træthed eller svaghedsfølelse, reaktion på injektionssted, feber

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får et eller flere af disse bivirkninger.

**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

##### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10 personer)**

- tumorsmerter
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan medføre træthed eller vægtstigning, nedsat funktion (hypopituitarisme) af eller betændelseslignende reaktion (hypofysitis) i hypofysen, der er placeret nederst i hjernen
- væskemangel
- forvirring
- nerveskader (medfører smerter, svaghed og kramper), svimmelhed, hovedpine
- sløret syn, øjensmerter
- lavt blodtryk, forbigående rødme i ansigtet og på halsen, intens varmekølelse med svedudbrud og hurtig hjertebanken
- åndenød (dyspnø), hoste
- blødning i maven eller tarmene, tarmbetændelse (tyktarmsbetændelse), forstoppelse, halsbrand, mavesmerter
- unormal leverfunktion
- betændelseslignende reaktion (inflammation) på indersiden af visse organer
- inflammation og rødme på huden, farveændringer som pletter på huden (vitiligo), nældefeber (kløende, hævet udslæt), hårtab eller udtynding af håret, voldsom nattesved, tør hud
- muskelsmerter og ledsmerter (artragi), muskelkramper
- kulderystelser, manglende energi, væskeansamlinger (hævelse), smerter
- influenza-lignende sygdom
- vægttab

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

##### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 personer)**

- alvorlig bakterieinfektion i blodet (sepsis, septisk shock), betændelse i hjernen eller ryggraden, betændelse i maven og tarmene, betændelse i tarmvæggen (medfører feber, opkastning og mavesmerter), urinvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje

- en række symptomer, der skyldes kræften i kroppen som f.eks. høj calcium- og kolesterolkoncentration i blodet og lavt blodsukkerniveau (paraneoplastisk syndrom)
- allergisk reaktion
- nedsat udskillelse af de hormoner, der dannes i binyrerne (kirtler placeret over nyrerne), øget funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan medføre hurtig hjerterytme, svedudbrud og vægttab, nedsat funktion af kirtler der producerer kønshormoner
- nedsat funktion af binyrerne på grund af nedsat funktion af hypothalamus (del af hjernen)
- en række stofskiftekomplikationer efter kræftbehandling karakteriseret ved høje koncentrationer af kalium og fosfat i blodet og lav koncentration af calcium i blodet (tumorlysesyndrom)
- ændret psykisk velbefindende, depression, nedsat seksualdrift
- alvorlig og muligvis dødelig nervebetændelse, som medfører smerter, svaghed eller lammelse i arme og ben (Guillain-Barrés syndrom), besvimelse, nervebetændelse i hjernen, voldsom væskeophobning i hjernen, problemer med koordinering af bevægelser (ataksi), rysten, kortvarig, ufrivillig muskeltrækning, talebesvær
- øjenbetændelse (konjunktivitis), blødning i øjnene, betændelse i den farvede del af øjet, nedsat syn, følelse af et fremmedlegeme i øjet, hævede øjne, der løber i vand, hævede øjne, inflammation i øjenlågene
- uregelmæssig eller unormal hjerterytme
- betændelse i blodårerne, sygdom i blodårerne, nedsat blodtilførsel til arme og ben, lavt blodtryk, når man rejser sig op
- voldsomt vejrtrækningsbesvær, væskeophobning i lungerne, lungebetændelse, høfeber
- perforering af tarmene, betændelse i hinden på indersiden af mavesækken, betændelse i tyndtarmen, betændelse i tarmen eller bugspytkirtlen (pancreatitis), mavesår, mundsår og forkølelsessår (stomatitis), betændelse i spiserøret, tilstopning af tarmen
- leversvigt, leverbetændelse, forstørret lever, gulfarvning af huden eller øjnene (gulst)ot)
- alvorlig og muligvis dødelig afskalning af huden (toksisk epidermal nekrolyse)
- muskelbetændelse med smerter eller stivhed i hoften og skulderen, ledsmerter (artragi)
- hævelse af skjoldbruskkirtlen, betændelseslignende reaktion i nyrerne eller i centralnervesystemet
- inflammation i flere organer
- inflammation i skeletmuskulaturen
- muskelsvaghed
- nyresvigt, nyresygdom
- manglende menstruation
- multiorgansvigt - en reaktion forbundet med infusionen af medicinen
- ændret hårfarve

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

- betændelsessygdom i blodårerne (som regel i arterierne i hovedet)
- inflammation i endetarmsåbningen og indersiden af endetarmen (kendetegnet ved blodig afføring og hyppig afføring)
- hudsygdom kendetegnet ved tørre, røde pletter dækket af skæl (psoriasis)
- betændelse og rødme af huden (erythema multiforme)
- en bestemt type hudreaktion kendetegnet ved udslæt sammen med en eller flere af følgende træk: feber, hævelse af ansigt eller lymfekirtler, øget mængde eosinofile celler (en bestemt slags hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger (en reaktion kaldet DRESS).
- løsning af hinde bagerst i øjet (serøs nethindeløsning)

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)**

- Alvorlig, muligvis livstruende allergisk reaktion

- **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

Derudover er følgende ikke almindelige (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 personer) bivirkninger blevet rapporteret hos patienter, som i kliniske forsøg fik andre doser end 3 mg/kg YERVOY:

- række af symptomer (meningitis): nakkestivhed, følsomhed over for stærkt lys og hovedpine, influenza-lignende ubehag
- betændelse i hjertemusklens svælg, svaghed i hjertemusklens væske omkring hjertet
- betændelse i leveren eller skjoldbruskkirtlen, små knuder af inflammationsceller (celler, der er involveret i kroppens selvforsvar mod diverse skadelige stimuli) i forskellige organer i kroppen
- bughulebetændelse
- smertefulde hudlæsioner på arme, ben og ansigt (erythema nodosum)
- overaktiv hypofyse
- nedsat funktion af biskjoldbruskkirtlen
- øjenbetændelse, inflammation i øjenmuskulaturen
- nedsat hørelse
- dårlig blodcirkulation som gør fingre og tær følelsesløse eller hvide
- vævsskader i hænder og fødder med rødme, hævelse og blæredannelse

- **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

**Andre rapporterede bivirkninger (frekvens ikke kendt) inkluderer:**

- en type sygdom med blæredannelse på huden (kaldet pemphigoid)
- en tilstand hvor immunsystemet laver for mange infektions-bekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter, der kan forårsage forskellige symptomer (kaldet hæmatofagisk histiocytose)

- **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

**Ændringer i testresultater**

YERVOY kan ændre resultaterne af de tests lægen har udført. Disse tests kan være:

- en ændret mængde af røde blodlegemer (som transporterer ilt) i blodet, hvide blodlegemer (som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner) eller blodplader (celler der hjælper blodet til at størkne)
- unormalt udsving af hormon- og leverenzymniveauer i blodet
- unormal leverfunktionstest
- unormal koncentration af calcium, natrium, fosfat eller kalium i blodet
- blod eller protein i urinen
- unormalt høj alkalinitet i blodet og andet kropsvæv
- manglende evne hos nyrerne til at fjerne syre fra blodet
- antistoffer i blodet rettet mod visse af dine egne celler

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret, når **ipilimumab er givet i kombination med nivolumab**:

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen (hvilket kan medføre træthed eller vægtstigning), øget funktion af skjoldbruskkirtlen (som kan medføre hurtig hjerterytme (puls), svedudbrud og vægttab)
- manglende appetit
- hovedpine
- åndenød (dyspnø)
- betændelseslignende reaktion i tarmene (colitis), diarré (vandig, løs eller blød afføring), opkastning eller kvalme, mavesmerter



- hududslæt, undertiden med blærer, kløe
- smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter) og smerter i led (artragi)
- træthed eller svaghedsfølelse, feber

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- alvorlig lungeinfektion (lungebetændelse), infektioner i de øvre luftveje, øjenbetændelse (konjunktivitis)
- øget antal eosinofiler (en bestemt type af hvide blodlegemer)
- allergisk reaktion, reaktioner i forbindelse med infusion af medicinen
- nedsat udskillelse af de hormoner, der dannes i binyrerne (kirtler placeret over nyrerne), nedsat funktion (hypopituitarisme) af hypofysen eller betændelseslignende reaktion (hypofysitis) i hypofysen (sidder nederst i hjernen), hævelse af skjoldbruskkirtlen, sukkersyge (diabetes) dehydrering
- betændelseslignende reaktion i leveren
- betændelseslignende reaktion i nerverne (som medfører følelseløshed, svaghed, snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben), svimmelhed
- øjenbetændelse (med rødme og smerter), sløret syn
- hurtig hjerterytme (puls)
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- betændelseslignende reaktion i lungerne (pneumonitis, med hoste og vejrtrækningsbesvær), blodpropper, væske omkring lungerne, hoste
- mundsår og forkølelssår (stomatitis), betændelseslignende reaktion i bugspytkirtlen (pancreatitis), forstoppelse, mundtørhed
- pletvise farveændringer af huden (vitiligo), tør hud, hudrødme, unormal hårtab eller udtynding af håret, nældefeber (kløende, hævet udslæt)
- en betændelseslignende reaktion (inflammation) i led (arthritis), muskeltkræmper, muskelsvaghed
- nyresvigt (inklusive pludseligt tab af nyrefunktion)
- væskeansamlinger (hævelse), smerter, brystsmerter, kulderystelser

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- bronkitis
- midlertidig og reversibel ikke-infektøs betændelse i de beskyttende membraner, der dækker hjernen og rygmargen (aseptisk meningitis)
- kroniske sygdomme forbundet med ophobning af betændelsesceller i forskellige organer og væv, oftest i lungerne (sarkoidose)
- syrestoffer i blodet som følge af sukkersyge (diabetisk ketoacidose)
- forhøjet syreindhold i blodet
- midlertidig betændelseslignende reaktion i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barré syndrom); nerveskade, som medfører følelseløshed og svaghed (polyneuropati); betændelseslignende reaktion i nerverne; dropfod (peroneusparese); betændelseslignende reaktion i nerverne, som skyldes, at kroppen angriber sig selv, og som medfører følelseløshed, svaghed og en stikkende eller brændende smerte (autoimmun neuropati), svaghed i muskulaturen og øget træthed uden svind af muskeltvæv (myasthenia gravis)
- betændelse i hjernen
- ændret hjerterytme eller hjerterefrekvens, uregelmæssig eller unormal hjerterytme, en betændelseslignende reaktion (inflammation) i hjertemusklens
- perforering af tarmene, betændelseslignende reaktion i maven (gastritis), betændelseslignende reaktion i tolvfingertarmen
- hudsygdom med fortykkede røde områder på huden, ofte med sølvagtige skæl (psoriasis), alvorlig hudsygdom med røde, ofte kløende knopper, som ligner mæslingeudslæt, og som begynder på arme og ben, og nogle gange i ansigtet og på resten af kroppen (erythema multiforme)

- alvorlig og muligvis dødelig afskalning af huden (Stevens-Johnsons syndrom)
- kronisk sygdom i leddene (spondylartropati), sygdom, hvor immunsystemet angriber de kirtler, der producerer kropsvæsker som tårer og spyt (Sjögrens syndrom), muskelsmerter, ømme eller svage muskler, som ikke skyldes fysisk aktivitet (myopati), en betændelseslignende reaktion i musklerne (myositis), stivhed i muskler og led, muskelkramper (rhabdomyolyse), betændelseslignende reaktion (inflammation) i musklerne med smerter og stivhed (polymyalgia rheumatica)
- nyrebetændelse

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer)**

- alvorlig og muligvis dødelig afskalning af huden (toksisk epidermal nekrolyse)
- løsnings af hinde bagerst i øjet (serøs nethindeløsning)

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.  
**Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.**

#### **Andre bivirkninger, som er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt) med ipilimumab i kombination med nivolumab, inkluderer:**

- afstødning af transplanterede solide organer
- en række stofskiftekomplikationer efter kræftbehandling karakteriseret ved høje koncentrationer af kalium og fosfat i blodet og lav koncentration af calcium i blodet (tumorlysesyndrom)
- en betændelseslignende sygdom (højest sandsynligt af autoimmun oprindelse), der påvirker øjnene, huden og membranerne i ørerne, hjernen og rygmarven (Vogt-Koyanagi-Harada syndrom)
- betændelseslignende reaktion i sækken, der ligger omkring hjertet, og ophobning af væske omkring hjertet (sygdomme i perikardiet)

#### **Ændringer i prøveresultater**

YERVOY i kombination med nivolumab kan ændre resultaterne af de tests lægen har udført. Disse kan være:

- unormale prøveresultater for leverfunktionen (øget mængde af leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase eller alkalisk phosphatase i blodet, øget indhold af nedbrydningsproduktet bilirubin i blodet)
- unormale prøveresultater for nyrefunktionen (øget mængde kreatinin i blodet)
- høje (hyperglykæmi) eller lave (hypoglykæmi) blodsukkerniveauer
- nedsat antal røde blodlegemer (som transporterer ilt), hvide blodlegemer (som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner) eller blodplader (celler der hjælper blodet til at størkne)
- øget mængde af enzymet, der nedbryder fedtstoffer, og af enzymet, der nedbryder stivelse
- forhøjet eller nedsat mængde calcium eller kalium
- forhøjet eller nedsat mængde magnesium eller natrium i blodet
- vægttab

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke opbevares til senere brug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### YERVOY indeholder:

- Aktivt stof: Ipilimumab.  
En ml koncentrat indeholder 5 mg ipilimumab.  
Et 10 ml hætteglas indeholder 50 mg ipilimumab.  
Et 40 ml hætteglas indeholder 200 mg ipilimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: Tris-hydrochlorid, natriumchlorid (se afsnit 2 ”YERVOY indeholder natrium”), mannitol (E421), pentetatsyre, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

YERVOY koncentrat til infusionsvæske er en klar til let opaliserende, farveløs til lysegul væske og kan indeholde lyse (få) partikler.

Den fås i æsker med enten 1 hætteglas a 10 ml eller 1 hætteglas a 40 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

### Fremstiller

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italien

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 66.164.750

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om YERVOY på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

---

### Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Klargøring af lægemidlet skal foretages af uddannet personale i overensstemmelse med god praksis, især med henblik på aseptik.

#### Beregning af dosis:

Ipilimumab som monoterapi eller i kombination med nivolumab:

Den **ordinerede dosis** til patienten gives i mg/kg. Totaldosis beregnes på baggrund af den ordinerede dosis. Det kan være nødvendigt med mere end 1 hætteglas YERVOY koncentrat for at kunne give patienten den totale dosis.

- Et 10 ml hætteglas med YERVOY koncentrat giver 50 mg ipilimumab; et 40 ml hætteglas giver 200 mg ipilimumab.
- Den **totale ipilimumab dosis** i mg = patientens vægt i kg × den ordinerede dosis i mg/kg.
- **Mængden af YERVOY koncentrat** til klargøring af dosis (ml) = den totale dosis i mg, divideret med 5 (styrken af YERVOY koncentrat er 5 mg/ml).

#### Klargøring af infusion:

**Man skal sørge for aseptisk håndtering**, mens infusionen forberedes.

YERVOY kan anvendes til intravenøs administration enten:

- **ufortyndet**, efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- **efter fortynding** til op til 5 gange den oprindelige mængde koncentrat (op til 4 dele opløsningsvæske til 1 del koncentrat). Den færdige koncentration bør være fra 1 til 4 mg/ml. Til fortynding af YERVOY koncentrat kan der anvendes enten:
  - natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske; eller
  - 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske

#### TRIN 1

- Lad det passende antal hætteglas med YERVOY stå ved stuetemperatur i ca. 5 minutter.
- Kontroller YERVOY koncentrat for partikler eller misfarvning. YERVOY koncentrat er en klar til let opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde lyse (få) partikler. YERVOY må ikke anvendes, hvis der er usædvanligt mange partikler og tegn på misfarvning.
- Udtag den påkrævede mængde YERVOY koncentrat ved brug af en passende steril sprøjte.

#### TRIN 2

- Overfør koncentratet til en steril, tom glasflaske eller IV pose (PVC eller non-PVC).
- Hvis det er relevant udføres fortynding med den påkrævede mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske. For at lette klargøringen kan koncentratet også overføres direkte til en præfyldt pose indeholdende en passende volumen af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning til injektion. Blandes forsigtigt ved omrøring.

**Administration:**

YERVOY infusionen må ikke administreres som intravenøs bolusinjektion. YERVOY infusion administreres intravenøst **over en periode på 30 eller 90 minutter alt afhængig af dosis.**

YERVOY infusionen må ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i samme intravenøse slange. Der skal anvendes en separat infusionsslange.

Der skal anvendes et infusionsæt og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porrestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

YERVOY-infusionen er kompatibel med:

- PVC-infusionsæt
- In-line filtre af polyetersulfon (0,2 µm til 1,2 µm) og nylon (0,2 µm)

Efter at infusionen er gennemført, gennemskylles i.v. slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske.

**Opbevaringsbetingelser og holdbarhed:**Uåbnet hætteglas

YERVOY skal **opbevares i køleskab** (2 °C til 8 °C). Hætteglassene skal opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. YERVOY må ikke nedfryses.

Brug ikke YERVOY efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

YERVOY infusion

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør medicinen **infunderes eller fortyndes og infunderes umiddelbart** efter åbning. Det er påvist, at det ufortyndede eller fortyndede koncentrat (mellem 1 og 4 mg/ml) har en kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i 24 timer eller i køleskab (2-8 °C). Hvis infusionsvæsken (ufortyndet eller fortyndet) ikke anvendes straks, skal den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) eller ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) og anvendes inden for 24 timer. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er brugerens ansvar.

**Destruktion:**

Opbevar ikke nogen rester af den ikke anvendte infusionsopløsning til senere brug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.