

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

YERVOY 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 5 mg ipilimumab.  
En 10 ml injektionsflaska innehåller 50 mg ipilimumab.  
En 40 ml injektionsflaska innehåller 200 mg ipilimumab.

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

### Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Melanom

YERVOY som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre (se avsnitt 4.4).

YERVOY i kombination med nivolumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.

Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1 (se avsnitt 4.4 och 5.1)

#### Njurcellscancer (RCC)

YERVOY i kombination med nivolumab är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

*YERVOY som monoterapi*

### Melanom

#### Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

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

#### YERVOY i kombination med nivolumab

### Melanom

Den rekommenderade doseringen för de fyra första doserna är 3 mg/kg ipilimumab i kombination med 1 mg/kg nivolumab intravenöst var tredje vecka. Detta följs sedan av en monoterapifas där nivolumab ges intravenöst antingen som 240 mg varannan vecka **eller** 480 mg var fjärde vecka, se tabell 1. I monoterapifasen ska den första dosen med nivolumab ges:

- 3 veckor efter den sista dosen med kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 240 mg varannan vecka; eller
- 6 veckor efter den sista dosen med kombinationen nivolumab med ipilimumab om doseringen är 480 mg var fjärde vecka.

**Tabell 1: Rekommenderade doser och infusionstider för intravenös administrering av ipilimumab i kombination med nivolumab**

|                   | Kombinationsfas, var tredje vecka i fyra doseringscykler | Monoterapifas   |
|-------------------|--|---|
| <b>Nivolumab</b>  | 1 mg/kg under 30 minuter                                 | 240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter |
| <b>Ipilimumab</b> | 3 mg/kg under 90 minuter                                 | -   |

### Njurcellscancer

Den rekommenderade doseringen för de fyra första doserna är 1 mg/kg ipilimumab i kombination med 3 mg/kg nivolumab intravenöst var tredje vecka. Detta följs sedan av en monoterapifas där nivolumab ges intravenöst antingen som 240 mg varannan vecka **eller** 480 mg var fjärde vecka, se tabell 2. I monoterapifasen ska den första dosen med nivolumab ges:

- 3 veckor efter den sista dosen med kombinationen ipilimumab och nivolumab om doseringen är 240 mg varannan vecka; eller
- 6 veckor efter den sista dosen med kombinationen ipilimumab och nivolumab om doseringen är 480 mg var fjärde vecka.

**Tabell 2: Rekommenderade doser och infusionstider för intravenös administrering av ipilimumab i kombination med nivolumab**

|                   | Kombinationsfas, var tredje vecka i fyra doseringscykler | Monoterapifas   |
|-------------------|--|---|
| <b>Nivolumab</b>  | 3 mg/kg under 30 minuter                                 | 240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter |
| <b>Ipilimumab</b> | 1 mg/kg under 30 minuter                                 | -   |

Vid behandling med YERVOY i kombination med nivolumab, ges varje dos (totalt 4 doser) så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten. Atypiska svar (det vill säga en initial temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt

stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling med YERVOY i kombination med nivolumab till dess att sjukdomsprogression har bekräftats.

Levervärden och tyreoidvärden bör utvärderas vid behandlingsstart och före varje dos av YERVOY. Dessutom bör alla tecken eller symtom på immunrelaterade biverkningar, inklusive diarré och kolit, bedömas under behandling med YERVOY (se tabell 3A, 3B och avsnitt 4.4).

#### *Barn yngre än 12 år*

Säkerhet och effekt för ipilimumab hos barn yngre än 12 år har inte fastställts.

#### *Permanent utsättande av behandling eller senareläggning av doser*

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

Upptrappning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans.

Riktlinjer för permanent utsättande eller senareläggning av doser beskrivs i tabell 3A och 3B för YERVOY som monoterapi och i tabell 3C för YERVOY i kombination med nivolumab eller administrering av den andra behandlingsfasen (nivolumab monoterapi) efter kombinationsbehandling. Detaljerade riktlinjer för hanteringen av immunrelaterade biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

| <b>Tabell 3A När ska YERVOY som monoterapi sättas ut permanent?</b>  |   |
|--|---|
| <b>YERVOY ska sättas ut permanent hos patienter med följande biverkningar. Hantering av dessa biverkningar kan även kräva systemisk högdosbehandling med kortikosteroider om de visats eller misstänks vara immunrelaterade (se avsnitt 4.4 för detaljerade riktlinjer).</b> |   |
| <b><u>Svåra eller livshotande biverkningar</u></b>   | <b>Grad enligt NCI-CTCAE v4<sup>a</sup></b>   |
| <b>Magtarmkanal:</b><br>Svåra symtom (buksmärta, svår diarré eller märkbar förändring i antal tarmtömningar, blod i avföringen, gastrointestinal blödning, gastrointestinal perforation)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 diarré eller kolit</li> </ul>   |
| <b>Lever:</b><br>Kraftiga förhöjningar i aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller totalbilirubin eller symtom på levertoxicitet  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 förhöjning av ASAT, ALAT eller totalbilirubin</li> </ul>  |
| <b>Hud:</b><br>Livshotande hudutslag (inklusive Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys) eller svår utbredd klåda som påverkar vardagslivet eller som kräver medicinsk behandling   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 4 utslag, eller grad 3 klåda</li> </ul>   |
| <b>Nervsystem:</b><br>Nyttillkommen eller försämrad svår motorisk eller sensorisk neuropati  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 3 eller 4 motorisk eller sensorisk neuropati</li> </ul>   |
| <b>Andra organsystem<sup>b</sup>:</b><br>(t.ex. nefrit, pneumonit, pankreatit, icke-infektiös myokardit)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunrelaterade reaktioner<sup>c</sup> ≥ grad 3</li> <li>▪ Immunrelaterade ögonsjukdomar ≥ grad 2 som inte svarar på topikal immunsuppressiv behandling</li> </ul> |

<sup>a</sup> Toxicitetsgrad är i enlighet med "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

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

<sup>c</sup> Patienter med svår (grad 3 eller 4) endokrinopati, under pågående hormonbehandling, kan stå kvar på behandling.

| <b>Tabell 3B När ska en YERVOY-dos som monoterapi senareläggas?</b>  |  |
|--|--|
| <b>Senarelägg en YERVOY-dos<sup>a</sup> hos patienter med följande immunrelaterade biverkningar. Se avsnitt 4.4 för detaljerade riktlinjer.</b>                          |  |
| <b><u>Lätta till måttliga immunrelaterade biverkningar</u></b>   | <b>Åtgärd</b>  |
| <b>Magtarmkanal:</b><br>Måttlig diarré eller kolit, som antingen inte kontrolleras med medicinsk behandling eller som är ihållande (5-7 dagar) eller som är återkommande | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Senarelägg dos tills biverkningen återgår till grad 1 eller grad 0 (eller återgår till ursprungsnivå).</li> <li>2. Om återhämtning inträffar, fortsätt behandlingen.<sup>d</sup></li> <li>3. Om återhämtning inte har inträffat, fortsätt att senarelägga doser tills återhämtning inträffar och fortsätt sedan behandlingen.<sup>d</sup></li> <li>4. Avbryt behandlingen med YERVOY om återhämtning till</li> </ol> |
| <b>Lever:</b><br>Grad 2 förhöjning av ASAT, ALAT eller totalbilirubin  |  |
| <b>Hud:</b><br>Måttliga till svåra (grad 3) <sup>b</sup> hudutslag eller (grad 2) utbredd/intensiv klåda oavsett etiologi  |  |

| <b>Tabell 3B När ska en YERVOY-dos som monoterapi senareläggas?</b>  |   |
|--|---|
| <b>Endokrina system:</b><br>Svåra biverkningar i endokrina körtlar, såsom hypofysit och tyreoidit som inte kontrolleras tillräckligt med hormonbehandling eller immunsuppressiv högdosbehandling | grad 1 eller grad 0 eller till ursprungsnivån inte inträffar. |
| <b>Nervsystem:</b><br>Måttlig (grad 2) <sup>b</sup> oförklarad motorisk neuropati, muskelsvaghet eller sensorisk neuropati (som varar mer än 4 dagar)  |   |
| <b>Andra måttliga biverkningar<sup>c</sup></b>   |   |

<sup>a</sup> Dosreduktion av YERVOY rekommenderas inte.

<sup>b</sup> Toxicitetsgrad är i enlighet med "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>c</sup> Biverkningar från andra organsystem som anses vara immunrelaterade ska graderas enligt CTCAE. Beslut om senareläggning av en dos bör baseras på allvarlighetsgrad.

<sup>d</sup> Till alla 4 doser administrerats eller 16 veckor från första dosen, beroende på vilket som inträffar först.

**Tabell 3C: Rekommenderade behandlingsjusteringar för YERVOY i kombination med nivolumab eller administrering av den andra behandlingsfasen (nivolumab monoterapi) efter kombinationsbehandling**

| <b>Immunrelaterad biverkning</b>               | <b>Allvarlighetsgrad</b>  | <b>Behandlingsjustering</b>   |
|--|---|---|
| Immunrelaterad pneumonit                       | Grad 2 pneumonit  | Gör dosuppehåll tills symtomen upphört, röntgenfynd förbättrats och kortikosteroidbehandlingen är avslutad  |
|  | Grad 3 eller 4 pneumonit  | Sätt ut behandlingen permanent  |
| Immunrelaterad kolit                           | Grad 2 diarré eller kolit   | Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad   |
|  | Grad 3 eller 4 diarré eller kolit   | Sätt ut behandlingen permanent  |
| Immunrelaterad hepatit                         | Grad 2 stegring av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller totalbilirubin              | Gör dosuppehåll tills laboratorievärdena återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad   |
|  | Grad 3 eller 4 stegring av ASAT, ALAT eller totalbilirubin  | Sätt ut behandlingen permanent  |
| Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion | Grad 2 eller 3 kreatininstegring  | Gör dosuppehåll tills kreatininnivån återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen är avslutad   |
|  | Grad 4 kreatininstegring  | Sätt ut behandlingen permanent  |
| Immunrelaterad endokrinopati                   | Symtomatisk   | Gör dosuppehåll tills symtom upphört och kortikosteroidbehandlingen (om det krävs för symtom på akut inflammation) är avslutad. Behandlingen bör fortsätta samtidigt med hormonersättningsbehandling <sup>a</sup> , så länge inga symtom observeras |
|  | Grad 2 eller 3 hypotyreos, hypertyreos, hypofysit   |   |
|  | Grad 2 binjurebarksvikt   |   |
|  | Grad 3 diabetes   |   |
|  | Grad 4 hypotyreos<br>Grad 4 hypertyreos<br>Grad 4 hypofysit<br>Grad 3 eller 4 binjurebarksvikt<br>Grad 4 diabetes |   |
| Immunrelaterade hudbiverkningar                | Grad 3 utslag   | Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad   |
|  | Grad 4 utslag   | Sätt ut behandlingen permanent  |
|  | Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)  | Sätt ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.4)   |
| Immunrelaterad myokardit                       | Grad 2 myokardit  | Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad <sup>b</sup>  |
|  | Grad 3 eller 4 myokardit  | Sätt ut behandlingen permanent  |

**Tabell 3C: Rekommenderade behandlingsjusteringar för YERVOY i kombination med nivolumab eller administrering av den andra behandlingsfasen (nivolumab monoterapi) efter kombinationsbehandling**

|                                     |   |                                |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|
|                                     | Grad 3 (första gången)  | Gör dosuppehåll                |
| Övriga immunrelaterade biverkningar | Grad 4 eller återkommande Grad 3; bestående Grad 2 eller 3 trots behandlingsjustering; ej möjligt att minska kortikosteroiddosen till 10 mg prednison per dag eller motsvarande | Sätt ut behandlingen permanent |

Observera: Toxicitetsgraderna är i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Rekommendationer för användning av hormonersättningsbehandling finns i avsnitt 4.4.

<sup>b</sup> Säkerheten för att återuppta behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab hos patienter som tidigare haft immunrelaterad myokardit är inte känd.

YERVOY i kombination med nivolumab ska sättas ut permanent vid:

- Grad 4- eller återkommande Grad 3-biverkningar;
- Bestående Grad 2- eller 3-biverkningar trots vidtagna behandlingsjusteringar.

Vid behandlingsuppehåll när YERVOY administreras i kombination med nivolumab, görs uppehåll med båda läkemedlen. Om dosering återupptas efter ett avbrott kan behandling, med kombinationen eller nivolumab monoterapi, återupptas utifrån bedömning av varje enskild patient.

#### Särskilda populationer

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för YERVOY för barn yngre än 12 år har inte fastställts. Mycket begränsade data finns tillgängliga. YERVOY ska inte användas till barn yngre än 12 år.

##### *Äldre*

Inga generella skillnader i säkerhet och effekt rapporterades mellan äldre ( $\geq 65$  år) och yngre patienter ( $< 65$  år). Data för patienter  $\geq 75$  år som behandlats för njurcellscancer i första linjen, är för begränsade för att kunna dra några slutsatser när det gäller denna population (se avsnitt 5.1). Ingen dosjustering behövs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt av YERVOY har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska resultat är dosjustering inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). YERVOY måste administreras med försiktighet till patienter med transaminasnivåer  $\geq 5 \times$  ULN eller bilirubinnivåer  $> 3 \times$  ULN vid behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

#### Administreringssätt

YERVOY används för intravenöst bruk. Den rekommenderade infusionstiden är 30 eller 90 minuter, beroende på dosen.



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

YERVOY får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Vid administrering i kombination med nivolumab ska nivolumab ges först, följt av YERVOY på samma dag. Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, finns i avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

När ipilimumab administreras i kombination med nivolumab, se produktresumén för nivolumab innan behandlingen påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktigheter associerade med nivolumabbehandling, se produktresumén för nivolumab. De flesta immunrelaterade biverkningar förbättrades eller upphörde med lämplig hantering, inklusive kortikosteroidbehandling och behandlingsjusteringar (se avsnitt 4.2). Immunrelaterade biverkningar har inträffat vid högre frekvenser när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi.

Hjärt- och lungbiverkningar inklusive lungemboli har också rapporterats vid kombinationsbehandling. Patienter ska övervakas kontinuerligt för hjärt- och lungbiverkningar så väl som för kliniska tecken, symtom och onormala laborativvärden som tyder på störningar i elektrolytbalansen och dehydrering innan och regelbundet under behandlingen. Ipilimumab i kombination med nivolumab ska sättas ut vid livshotande eller återkommande allvarliga hjärt- och lungbiverkningar (se avsnitt 4.2).

Patienter ska övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling.

#### Immunrelaterade biverkningar

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

Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, med eller utan ytterligare immunsuppressiv behandling, kan behövas vid behandling av svåra immunrelaterade biverkningar. Riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar specifika för ipilimumab finns beskrivna nedan för användning vid monoterapi och vid kombination med nivolumab.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar, ska en adekvat utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på allvarlighetsgrad av biverkan, gör uppehåll med ipilimumab, eller ipilimumab i kombination med nivolumab och ge kortikosteroider. Om immunsuppression med kortikosteroider används för att behandla en biverkning som uppkommer som

en konsekvens av kombinationsbehandlingen, bör en nedtrappning på åtminstone 1 månad påbörjas vid en förbättring. En snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras eller återkommer. Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling ska läggas till om det förvärras eller om förbättring uteblir trots användning av kortikosteroider.

Ipilimumab i kombination med nivolumab ska inte återupptas medan patienten får immunsuppressiva doser av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Profylaktisk antibiotikabehandling ska användas för att förhindra opportunistiska infektioner hos patienter som får immunsuppressiv behandling.

Sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

### Immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

#### *Ipilimumab som monoterapi*

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

Hos patienter som fick ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi i en fas III-studie på avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom (MDX010-20, se avsnitt 5.1) var mediantiden till uppkomsten av svåra eller fatala (grad 3-5) immunrelaterade gastrointestinala biverkningar 8 veckor (intervall 5-13 veckor) från behandlingsstart. Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning (definierat som förbättring till mild (grad 1) eller mindre, eller återgång till ursprungs-nivån) i de flesta fall (90 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 4 veckor (intervall 0,6-22 veckor). Patienter ska monitoreras för gastrointestinala tecken och symtom som kan indikera immunrelaterad kolit eller gastrointestinal perforation. Kliniska tecken kan inkludera diarré, mer frekventa tarmrörelser, buksmärta, eller hematochezi med eller utan feber. I kliniska prövningar associerades immunrelaterad kolit med tecken på slemhinneinflammation, med eller utan ulcerationer, och lymfocytär och neutrofil infiltration. Fall efter godkännande för försäljning av infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) har rapporterats hos patienter med kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit. Avföringen ska undersökas vid diarré eller kolit för att utesluta infektiösa eller andra alternativa etiologier.

Behandlingsrekommendationer vid diarré eller kolit baseras på symtomens allvarlighetsgrad (NCI-CTCAE v4 klassificering). Patienter med lätt till måttlig (grad 1 eller 2) diarré (en ökning på upp till 6 tarmtömningar per dag) eller misstänkt lätt till måttlig kolit (t.ex. buksmärta eller blod i avföringen) kan stå kvar på ipilimumab-behandling. Symtomatisk behandling (t.ex. loperamid, vätskeersättning) och noggrann övervakning rekommenderas. Om lätta till måttliga symtom återkommer eller består i 5-7 dagar, ska den schemalagda dosen av ipilimumab senareläggas och behandling med kortikosteroider påbörjas (t.ex. prednison 1 mg/kg oralt en gång dagligen, eller motsvarande). Om återhämtning till grad 0-1 eller återgång till ursprungs-nivån inträffar, kan ipilimumab-behandlingen återupptas (se avsnitt 4.2).

Ipilimumab måste sättas ut permanent hos patienter med svår (grad 3 eller 4) diarré eller kolit (se avsnitt 4.2) och systemisk högdosbehandling med intravenösa kortikosteroider ska omedelbart påbörjas. (i kliniska prövningar har metylprednisolon 2 mg/kg/dag använts). När diarré och andra symtom är under kontroll ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas utifrån klinisk bedömning. I kliniska prövningar resulterade snabb nedtrappning (tidsperiod < 1 månad) i återkomst av diarré eller kolit hos vissa patienter. Patienter måste bedömas för tecken på gastrointestinal perforation eller peritonit.

Erfarenheten från kliniska prövningar angående behandling av diarré eller kolit, som inte svarar på kortikosteroidbehandling, är begränsad. Tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandlingen ska dock övervägas vid kortikosteroidrefraktär immunrelaterad kolit om andra orsaker uteslutits (inklusive infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) utvärderat med virus PCR på biopsi, samt annan viral, bakteriell och parasitär etiologi). I kliniska prövningar lades en

singeldos infliximab 5 mg/kg till, såvida detta inte var kontraindicerat. Infliximab får inte användas vid misstanke om gastrointestinal perforation eller sepsis (se infliximabs produktresumé).

### Immunrelaterad kolit

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarlig diarré eller kolit har setts vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för diarré och ytterligare symtom på kolit, som buksmärta och slem eller blod i avföringen. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid diarré eller kolit av grad 4, sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Diarré eller kolit av grad 3, som observerats vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab, kräver att behandlingen sätts ut permanent och att behandling med kortikosteroider påbörjas vid en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid diarré eller kolit av grad 2, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab. Ihållande diarré eller kolit ska behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter, om så krävs, nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent.

### Immunrelaterad pneumonit

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarlig pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, inklusive fall med dödlig utgång, har setts vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit såsom röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO ”ground glass opacities”, fläckiga infiltrat), dyspné och hypoxi. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid pneumonit av grad 3 eller 4, sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid pneumonit av grad 2 (symtomatisk), gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan kombinationen ipilimumab och nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent.

### Immunrelaterad levertoxicitet

#### *Ipilimumab som monoterapi*

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

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

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

Hos patienter med grad 2 förhöjning av transaminaser eller totalbilirubin, ska den schemalagda ipilimumab-dosen senareläggas och levervärden måste övervakas tills återhämtning inträffar. Vid förbättring kan ipilimumab-behandlingen fortsätta (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med grad 3 eller 4 förhöjning av transaminaser eller totalbilirubin, måste behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2) och systemisk intravenös högdosbehandling med kortikosteroider omedelbart påbörjas (t.ex. metylprednisolon 2 mg/kg/dag eller motsvarande). Hos dessa patienter måste levervärden övervakas tills dessa normaliserats. När symtomen har återgått och levervärdena visar bibehållen förbättring eller återgår till ursprungsnivån, ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas utifrån klinisk bedömning. Nedtrappning ska ske under minst 1 månad. Förhöjda levervärden under nedtrappningen kan hanteras med en ökad dos kortikosteroider och en långsammare nedtrappning.

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

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarlig hepatit har setts vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på hepatit som stegring av transaminaser och totalbilirubin. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 3 eller 4, sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 2, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab. Ihållande stegring av dessa laboratorievärden bör behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter, om så krävs, nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent.

#### Immunrelaterade hudbiverkningar

Försiktighet ska iakttas när man överväger användning av ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

#### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab är associerat med allvarliga hudbiverkningar som kan vara immunrelaterade. Sällsynta fall av toxisk epidermal nekrolys (TEN) (inklusive Stevens-Johnsons syndrom) har observerats, några med dödlig utgång. Sällsynta fall av läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har även rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8).

DRESS är ett utslag med eosinofili associerat med en eller flera av följande kännetecken: feber, lymfadenopati, ansiktsödem och påverkan på inre organ (lever, njure, lunga). DRESS kan kännetecknas av en lång latensperiod (två till åtta veckor) mellan läkemedelsexponering och sjukdomsdebut.

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

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

Hos patienter med svåra (grad 3) utslag ska den schemalagda ipilimumab-dosen senareläggas. Om initiala symtom förbättras till lätt (grad 1) eller återgår, kan ipilimumab-behandlingen fortsätta (se avsnitt 4.2)

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

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarliga utslag har setts med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Vid utslag av grad 3, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och sätt ut behandlingen vid utslag av grad 4. Allvarliga utslag ska behandlas med en högdos kortikosteroider på 1 till 2 mg/kg metylprednisolon eller motsvarande.

Sällsynta fall av SJS och TEN inklusive fatala fall har observerats. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN uppträder, ska behandlingen med ipilimumab i kombination med nivolumab sättas ut och patienten remitteras till en specialistenhet för utvärdering och behandling. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN vid användning av ipilimumab i kombination med nivolumab, rekommenderas att behandlingen sätts ut permanent (se avsnitt 4.2).

#### Immunrelaterade neurologiska biverkningar

##### *Ipilimumab som monoterapi*

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

Oförklarad motorisk neuropati, muskelsvagheter eller sensorisk neuropati som pågår > 4 dagar måste utvärderas och icke-inflammatoriska orsaker såsom sjukdomsprogression, infektioner, metabola syndrom och samtidig medicinering ska uteslutas. Hos patienter med måttlig (grad 2) neuropati (motorisk, med eller utan känselbortfall) som troligen är associerad med ipilimumab, ska den schemalagda dosen senareläggas. Om neurologiska symtom återgår till ursprungsnivån kan patienten fortsätta med ipilimumab-behandlingen (se avsnitt 4.2).

Ipilimumab måste sättas ut permanent hos patienter med svår (grad 3 eller 4) sensorisk neuropati som misstänks vara associerad med ipilimumab (se avsnitt 4.2). Patienter måste behandlas enligt sjukhusets

riktlinjer för hantering av sensorisk neuropati och intravenös kortikosteroidbehandling (t.ex. Metylprednisolon 2 mg/kg/dag) ska omedelbart påbörjas.

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

### Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarlig nefrit och nedsatt njurfunktion har setts vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken eller symtom på nefrit eller nedsatt njurfunktion. De flesta patienterna har en asymtomatisk ökning av serumkreatinin. Uteslut sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid serumkreatininstegring av grad 4, sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid serumkreatininstegring av grad 2 eller 3, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut kombinationen av ipilimumab och nivolumab permanent.

### Immunrelaterad endokrinopati

#### *Ipilimumab som monoterapi*

Ipilimumab kan ge upphov till inflammation i organ i det endokrina systemet, uttryckt som inflammation i hypofysen, hypopituitarism, binjureinsufficiens och hypotyreoos (se avsnitt 4.8). Patienter kan uppvisa ospecifika symtom som kan likna andra orsaker, såsom hjärnmetastas eller underliggande sjukdom. De vanligaste kliniska tecknen inkluderar huvudvärk och trötthet. Symtom kan också inkludera synfältsdefekter, beteendeförändringar, elektrolytrubbningar och hypotension. Binjurekris måste uteslutas som orsak till patientens symtom. Klinisk erfarenhet av ipilimumab-associerad endokrinopati är begränsad.

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

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

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

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Allvarliga endokrinopatier, inklusive hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt (inklusive sekundär binjurebarksvikt), hypofysit (inklusive hypopituitarism), diabetes mellitus och diabetisk ketoacidosis har setts vid behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på endokrinopatier och för hyperglykemi och för förändringar i sköldkörtelfunktionen (när behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen, baserat på klinisk bedömning). Patienter kan ha symtom som trötthet, huvudvärk, ändrad mental status, buksmärta, ovanliga tarmvanor och hypotension eller icke-specifika symtom som kan likna de som ses vid hjärnmetastaser eller underliggande sjukdom. Såvida inte en annan etiologi har identifierats ska tecken eller symtom på endokrinopatier anses vara immunrelaterade.

Vid symtomatisk hypotyreos, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja behandling med hormonersättning, efter behov. Vid symtomatisk hypertyreos, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja behandling med antityreoida läkemedel, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande bör också övervägas om akut inflammation av sköldkörteln misstänks. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter, om så krävs, nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Övervakning av sköldkörtelns funktion bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges. Vid livshotande hypertyreos eller hypotyreos ska behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab sättas ut permanent.

Vid symtomatisk binjurebarksvikt av grad 2, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja fysiologisk ersättningsbehandling med kortikosteroider, efter behov. Vid allvarlig (grad 3) eller livshotande (grad 4) binjurebarksvikt ska behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab sättas ut permanent. Övervakning av binjurebarkens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig kortikosteroidbehandling ges.

Vid symtomatisk hypofysit av grad 2 eller 3, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja hormonersättning, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande ska övervägas om akut inflammation av hypofysen misstänks. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter, om så krävs, nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid livshotande hypofysit (grad 4) ska behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab sättas ut permanent. Övervakning av hypofysens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges.

Vid symtomatisk diabetes, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och påbörja behandling med insulin, efter behov. Övervakning av blodsocker bör fortsätta för att säkerställa att lämplig insulinbehandling ges. Vid livshotande diabetes ska behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab sättas ut permanent.

#### Infusionsreaktioner

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

Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats i kliniska studier med ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.8). Vid fall av allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska infusionen med ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab avslutas och lämplig medicinsk behandling ges. Patienter med mild eller måttlig infusionsreaktion kan få ipilimumab eller ipilimumab i kombination med nivolumab under noggrann övervakning och tillsammans med premedicinering i enlighet med lokala riktlinjer för profylax mot infusionsreaktioner.

## Andra immunrelaterade biverkningar

### *Ipilimumab som monoterapi*

Följande biverkningar som misstänks vara immunrelaterade har rapporterats hos patienter som behandlades med ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi i MDX010-20-studien: uveit, eosinofili, förhöjt lipas och glomerulonefrit. Även irit, hemolytisk anemi, förhöjt amylas, multiorgansvikt och pneumonit har rapporterats hos patienter behandlade med ipilimumab 3 mg/kg + peptidvaccinet gp100 i MDX010-20-studien (se avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom och serös näthinneavlossning har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8).

Om biverkningarna är svåra (grad 3 eller 4) kan det behövas omedelbar systemisk högdosbehandling med kortikosteroider och utsättning av ipilimumab (se avsnitt 4.2). För ipilimumab-relaterad uveit, irit, serös näthinneavlossning eller episklerit ska topikal kortikosteroid-ögondroppar övervägas om indicerat. Temporär synförlust har rapporterats hos patienter med ipilimumab-relaterad okulär inflammation.

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

Hemofagocyterande lymfocytos har rapporterats i samband med behandling med ipilimumab. Biverkningen svarade mestadels väl vid behandling med kortikosteroider. I de flesta rapporterade fall har tidigare eller samtidig behandling med PD-1 eller PD-L1-hämmare förekommit. Försiktighet ska vidtas när ipilimumab ges efter eller i kombination med en PD-1 eller PD-L1-hämmare.

### *Ipilimumab i kombination med nivolumab*

Följande immunrelaterade biverkningar rapporterades hos färre än 1 % av patienterna behandlade med kombinationen ipilimumab och nivolumab i kliniska studier, oavsett dos eller tumörtyp: pankreatit, uveit, demyelinisering, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparens), Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, myasteniskt syndrom, aseptisk meningit, encefalit, gastrit, sarkoidos, duodenit, myosit, myokardit och rabdomyolys. Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom och serös näthinneavlossning har rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Temporär synförlust har rapporterats hos patienter med ipilimumab-relaterad okulär inflammation.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utredning göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på allvarlighetsgrad av biverkan, gör uppehåll med ipilimumab i kombination med nivolumab och ge kortikosteroider. Vid förbättring kan ipilimumab i kombination med nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Sätt ut ipilimumab i kombination med nivolumab permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Fall av myotoxicitet (myosit, myokardit och rabdomyolys), inklusive fatala fall, har rapporterats med ipilimumab i kombination med nivolumab. Om en patient utvecklar tecken eller symtom på myotoxicitet, ska patienten övervakas noga och utan dröjsmål remitteras till specialist för utvärdering och behandling. Beroende på myotoxicitetens allvarlighetsgrad bör man göra ett dosuppehåll eller avbryta behandlingen med ipilimumab i kombination med nivolumab (se sektion 4.2), och sätta in lämplig behandling.

Myokardit ska betraktas som en klart möjlig diagnos. Patienter med hjärt- eller hjärt-lungsymtom bör utvärderas för potentiell myokardit. Om misstanke om myokardit föreligger bör man snabbt initiera behandling med hög dos av steroider (prednison 1-2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1-2 mg/kg/dag) och omedelbart initiera kontakt med kardiologkonsult för en noggrann kardiologisk utredning enligt gällande klinisk praxis. När myokardit har fastställts, bör uppehåll göras i behandlingen med ipilimumab i kombination med nivolumab, alternativt bör behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

## Sjukdomsspecifik försiktighet

### *Melanom*

Patienter med okulärt melanom, primärt CNS-melanom och aktiva hjärnmetastaser var inte inkluderade i MDX010-20 studien (se avsnitt 5.1).



Patienter med okulärt melanom inkluderades inte i den kliniska studien CA184-169. Dock, inkluderades patienter med hjärnmetastaser i denna studie om de inte hade neurologiska symtom relaterade till hjärnmetastaser och om de inte behövde eller fick systemisk kortikosteroidbehandling under de 10 dagarna före behandling med ipilimumab påbörjades (se avsnitt 5.1).

Patienter med okulärt melanom, aktiva hjärnmetastaser och tidigare behandling med ipilimumab inkluderades inte i den pediatrika studien CA184070 (se avsnitt 5.1).

Patienter med okulärt melanom, aktiva hjärnmetastaser och tidigare behandling med CTLA-4, PD-1, PD-L1 eller CD137-hämmande substanser inkluderades inte i den pediatrika studien CA184178 (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status  $\geq 2$ ), aktiva hjärnmetastaser eller autoimmun sjukdom samt patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling före studiestart, exkluderades i kliniska studier med ipilimumab i kombination med nivolumab. Patienter med okulärt/uvealt melanom exkluderades i kliniska studier vid melanom. I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

I jämförelse med nivolumab som monoterapi, sågs för kombinationen ipilimumab och nivolumab en ökad progressionsfri överlevnad (PFS) endast hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Förbättringen i totalöverlevnad var liknande mellan ipilimumab med nivolumab och nivolumab som monoterapi hos patienter med högt tumöruttryck av PD-L1 (PD-L1  $\geq 1$  %). Innan behandling med kombinationen påbörjas, rekommenderas läkare att noggrant utvärdera den enskilda patienten och tumörkaraktistikan samt väga in den observerade effekten och toxiciteten av kombinationen jämfört med nivolumab som monoterapi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### *Användning av ipilimumab i kombination med nivolumab till patienter med melanom med snabbt progredierande sjukdom*

Innan behandling påbörjas hos patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 5.1).

#### *Njurcellscancer*

Patienter med tidigare eller samtidigt förekommande hjärnmetastaser, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från de kliniska studierna med ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska ipilimumab i kombination med nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

#### Patienter med autoimmun sjukdom

Patienter med anamnes på autoimmun sjukdom (andra än vitiligo och adekvat kontrollerade endokrina defekter som hypotyreoos) inklusive patienter som behöver systemisk immunsuppressiv behandling för befintlig aktiv autoimmun sjukdom eller för transplantatöverlevnad vid organtransplantation, utvärderades inte i kliniska prövningar. Ipilimumab är en T-cells-förstärkare som aktiverar immunsvaret (se avsnitt 5.1) och kan därmed störa immunsuppressiv behandling, vilket leder till en försämring av den underliggande sjukdomen eller till en ökad risk för transplantatavstötning. Ipilimumab ska undvikas hos patienter med allvarlig aktiv autoimmun sjukdom där ytterligare immunaktivering är potentiellt livshotande. Hos övriga patienter med anamnes på autoimmun sjukdom ska ipilimumab användas med försiktighet efter noga övervägande av den potentiella risken/nyttan för patienten.

#### Patienter på kontrollerad salt diet

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

### Samtidig administrering med vemurafenib

I en fas I-studie rapporterades asymtomatisk ökning (grad 3) av transaminaser (ALAT/ASAT  $> 5 \times \text{ULN}$ ) och bilirubin (totalbilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$ ) vid samtidig administrering av ipilimumab (3 mg/kg) och vemurafenib (960 mg två gånger dagligen eller 720 mg två gånger dagligen). Baserat på dessa preliminära data, rekommenderas inte samtidig administrering av ipilimumab och vemurafenib.

### Sekventiell administrering med vemurafenib

I en fas 2-studie uppvisade den sekventiella behandlingen med vemurafenib följt av 10 mg/kg ipilimumab hos patienter med metastaserande melanom med positiv BRAF-mutation en högre förekomst av hudbiverkningar av grad 3+, än hos enbart ipilimumab. Försiktighet ska iaktas när ipilimumab administreras efter vemurafenib.

### Pediatrik population

Begränsade, men inga långsiktiga säkerhetsdata finns tillgängliga vid behandling med ipilimumab hos ungdomar 12 år och äldre.

Endast mycket begränsade data finns tillgängliga för barn yngre än 12 år. Därför ska ipilimumab inte användas till barn yngre än 12 år.

Innan monoterapibehandling med ipilimumab påbörjas hos ungdomar 12 år och äldre, rekommenderas läkare att noga utvärdera den enskilda patienten, med beaktande av de begränsade tillgängliga data, de observerade fördelarna och toxiciteten hos ipilimumab monoterapi hos den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8 och 5.1).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ipilimumab är en human monoklonal antikropp som inte metaboliseras av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer.

En interaktionsstudie hos vuxna där ipilimumab gavs ensamt eller i kombination med kemoterapi (dakarbazin eller paklitaxel/karboplatin) gjordes för att utvärdera interaktion med CYP isozymer (särskilt CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 och CYP3A4) hos patienter med obehandlat avancerat melanom. Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerades mellan ipilimumab och paklitaxel/karboplatin, dakarbazin eller dess metabolit, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC).

### Andra typer av interaktioner

#### Kortikosteroider

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

#### Antikoagulantia

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av ipilimumab hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Humant IgG1 passerar över placentabariären. Den potentiella risken med behandlingen för växande foster är okänd. YERVOY rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod, såvida inte den kliniska nyttan överväger de potentiella riskerna.

### Amning

Mycket låga nivåer av ipilimumab har påvisats i mjölk från cynomolgusapor som behandlats under dräktigheten. Det är okänt om ipilimumab utsöndras i bröstmjölks. Utsöndring av IgG i bröstmjölks är generellt begränsad och IgG har låg oral biotillgänglighet. Spädbarn förväntas inte utsättas för betydande exponering av ipilimumab via bröstmjölks och inga effekter förväntas på spädbarn som ammas. Betydande systemisk exponering hos spädbarn förväntas inte och inga effekter förväntas på nyfödda barn/spädbarn som ammas, men på grund av risken för biverkningar måste beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med YERVOY efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

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

## **4.8 Biverkningar**

### *Ipilimumab som monoterapi (se avsnitt 4.2)*

#### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ipilimumab har administrerats till ungefär 10 000 patienter i ett kliniskt prövningsprogram som utvärderat användningen i olika doser och mot olika sorters tumörer. Om inte annat anges, visar nedanstående data exponering av ipilimumab vid 3 mg/kg i kliniska prövningar på melanom. I fas III-studien MDX010-20 (se avsnitt 5.1) fick patienter i median 4 doser (intervall 1-4 doser).

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

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

#### b. Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterades hos patienter med avancerat melanom behandlade med ipilimumab 3 mg/kg i kliniska prövningar ( $n = 767$ ) och från övervakning efter marknadsföring redovisas i tabell 4.

Biverkningar är uppdaterade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta

( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data efter godkännandet för försäljning). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen av immunrelaterade biverkningar i HLA-A2\*0201-positiva patienter som fick ipilimumab i MDX010-20-studien var likartad med den som observerades totalt sett i hela det kliniska programmet.

Säkerhetsprofilen för ipilimumab 3 mg/kg hos kemoterapinaiva patienter (sammanslagna data från fas-II och III-studier, N = 75 behandlade), hos behandlingsnaiva patienter (data från två retrospektiva observationsstudier, N = 273 och N = 157), och från CA184-169 (N = 362) var liknande den som setts hos patienter som tidigare behandlats för avancerat melanom.

Säkerhetsdata för patienter med icke-resektabelt eller metastaserande melanom som behandlades med ipilimumab (3 mg/kg, med minst 3 års uppföljning) i en multinationell, prospektiv observationsstudie CA184143 (N = 1151), liknade de som rapporterats i kliniska studier med ipilimumab för avancerat melanom.

| <b>Tabell 4: Biverkningar hos patienter med avancerat melanom behandlade med ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)<sup>a</sup></b> |   |
|---|---|
| <b>Infektioner och infestationer</b>  |   |
| Mindre vanliga  | sepsis <sup>b</sup> , septisk chock <sup>b</sup> , urinvägsinfektion, luftvägsinfektion   |
| <b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>  |   |
| Vanliga   | tumörsmärta   |
| Mindre vanliga  | paraneoplastiskt syndrom  |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>  |   |
| Vanliga   | anemi, lymfopeni  |
| Mindre vanliga  | hemolytisk anemi <sup>b</sup> , trombocytopeni, eosinofili, neutropeni  |
| Ingen känd frekvens   | hemofagocyterande lymfocytos <sup>c</sup>   |
| <b>Immunsystemet</b>  |   |
| Mindre vanliga  | överkänslighet  |
| Mycket sällsynta  | anafylaktisk reaktion   |
| <b>Endokrina systemet</b>   |   |
| Vanliga   | hypopituitarism (inklusive hypofysit) <sup>c</sup> , hypotyreos <sup>c</sup>  |
| Mindre vanliga  | binjureinsufficiens <sup>c</sup> , sekundär binjurebarkinsufficiens <sup>d</sup> , hypertyreos <sup>c</sup> , hypogonadism  |
| Sällsynta   | autoimmun tyreoidit <sup>d</sup> , tyreoidit <sup>d</sup>   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>   |   |
| Mycket vanliga  | minskad aptit   |
| Vanliga   | dehydrering, hypokalemi   |
| Mindre vanliga  | hyponatremi, alkalos, hypofosfatemi, tumörlyssyndrom, hypokalcemi <sup>d</sup>  |
| <b>Psykiska störningar</b>  |   |
| Vanliga   | förvirringstillstånd  |
| Mindre vanliga  | förändrat sinnestillstånd, depression, minskat libido   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>   |   |
| Vanliga   | perifer sensorisk neuropati, yrsel, huvudvärk, letargi  |
| Mindre vanliga  | Guillain-Barrés syndrom <sup>b,c</sup> , meningit (aseptisk), autoimmun central neuropati (encefalit) <sup>d</sup> , synkope, kranial neuropati, hjärnödem, perifer neuropati, ataxi, tremor, myoklonus, dysartri |
| Sällsynta   | myastenia gravis <sup>d</sup>   |
| <b>Ögon</b>   |   |
| Vanliga   | dimsyn, ögonsmärta  |
| Mindre vanliga  | uveit <sup>c</sup> , blödning i glaskroppen, irit <sup>c</sup> , ögonödem <sup>d</sup> , blefarit <sup>d</sup> , minskad synskärpa, känsla av främmande kropp i ögat, konjunktivit                                |
| Sällsynta   | Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom <sup>c</sup> , serös näthinneavlossning   |
| <b>Hjärtat</b>  |   |
| Mindre vanliga  | arytmi, förmaksflimmer  |
| <b>Blodkärl</b>   |   |
| Vanliga   | hypotension, rodnande, värmevallningar  |
| Mindre vanliga  | vaskulit, angiopati <sup>b</sup> , perifer ischemi, ortostatisk hypotension   |
| Sällsynta   | temporalarterit <sup>d</sup>  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>  |   |
| Vanliga   | dyspné, hosta   |
| Mindre vanliga  | andningssvikt, akut andnödssyndrom (ARDS) <sup>b</sup> , lunginfiltration, lungödem, pneumonit, allergisk rinit   |
| <b>Magtarmkanalen</b>   |   |
| Mycket vanliga  | diarré <sup>c</sup> , kräkningar, illamående  |
| Vanliga   | gastrointestinal blödning, kolit <sup>b,c</sup> , förstoppning, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, slemhinneinflammation <sup>d</sup>   |

|  |  |
|--|--|
| Mindre vanliga   | gastrointestinal perforation <sup>b,c</sup> , perforation av tjocktarmen <sup>b,c</sup> , tarmperforation <sup>b,c</sup> , peritonit <sup>b</sup> , gastroenterit, divertikulit, pankreatit, enterokolit, magsår, sår i tjocktarmen, stomatit, esofagit, ileus <sup>d</sup>  |
| Sällsynta  | proktit <sup>d</sup>   |
| <b>Lever och gallvägar</b>   |  |
| Vanliga  | onormal leverfunktion  |
| Mindre vanliga   | leversvikt <sup>b,c</sup> , hepatit, hepatomegali, gulsot  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |
| Mycket vanliga   | utslag <sup>c</sup> , klåda <sup>c</sup>   |
| Vanliga  | dermatit, erytem, vitiligo, nässelutslag, eksem <sup>d</sup> , alopeci, nattliga svettningar, torr hud   |
| Mindre vanliga   | toxisk epidermal nekrolys <sup>b,c</sup> , leukocytoklastisk vaskulit, hudexfoliering, förändrad hårfärg <sup>d</sup>  |
| Sällsynta  | erythema multiforme <sup>d</sup> , psoriasis <sup>d</sup> , läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>d</sup>  |
| Ingen känd frekvens  | pemfigoid  |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |  |
| Vanliga  | artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta <sup>f</sup> , muskelpasmer   |
| Mindre vanliga   | reumatisk polymyalgi, myosit <sup>d</sup> , artrit, muskelsvaghet <sup>d</sup>   |
| Sällsynta  | polymyosit <sup>d</sup>  |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |  |
| Mindre vanliga   | njursvikt <sup>b</sup> , glomerulonefrit <sup>c</sup> , autoimmun nefrit <sup>d</sup> , renal tubulär acidosis, hematuri <sup>d</sup>  |
| Sällsynta  | proteinuri <sup>d</sup>  |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |  |
| Mindre vanliga   | amenorré   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  |
| Mycket vanliga   | trötthet, reaktion vid injektionsstället, pyrexia  |
| Vanliga  | frossa, asteni, ödem, smärta, influensa-liknande symtom <sup>d</sup>   |
| Mindre vanliga   | multiorgansvikt <sup>b,c</sup> , systemiskt inflammatorisk responsyndrom <sup>d</sup> , infusionsrelaterad reaktion  |
| <b>Undersökningar</b>  |  |
| Vanliga  | förhöjt ASAT <sup>c</sup> , förhöjt ALAT <sup>c</sup> , förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <sup>d</sup> , förhöjt bilirubin i blodet, viktnedgång   |
| Mindre vanliga   | ökad gamma-GT <sup>d</sup> , förhöjt blodkreatinin, förhöjt tyreoidstimulerande hormon (TSH) i blodet, minskat kortisol i blodet, minskat kortikotropin (ACTH) i blodet, förhöjt lipas <sup>c</sup> , förhöjt amylas i blodet <sup>c</sup> , positiva antinukleära antikroppar <sup>d</sup> , minskat testosteron i blodet |
| Sällsynta  | minskat tyreoidstimulerande hormon (TSH) i blodet <sup>d</sup> , minskat tyroxin <sup>d</sup> , abnormal nivå av prolaktin i blodet <sup>d</sup>   |

<sup>a</sup> Frekvenserna baseras på poolade data från 9 kliniska prövningar där dosen 3 mg/kg ipilimumab undersöktes för melanom.

<sup>b</sup> Inklusiva fall med dödlig utgång.

<sup>c</sup> Ytterligare information om dessa potentiellt inflammatoriska biverkningar finns i "Beskrivning av utvalda biverkningar" och i avsnitt 4.4. Data som presenteras i dessa avsnitt kommer framför allt från en fas III-studie, MDX010-20.

<sup>d</sup> Data utanför de 9 avslutade kliniska prövningarna på melanom ingick i frekvensbestämningarna.

<sup>e</sup> Rapporterat efter marknadsintroduktion (se även avsnitt 4.4)

<sup>f</sup> Muskuloskeletal smärta är en sammansatt term som innefattar ryggvärk, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal obehag, myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter och spinal smärta.

Ytterligare biverkningar som inte nämns i tabell 4 har rapporterats hos patienter som fått andra doser (antingen mer eller mindre än 3 mg/kg) av ipilimumab i kliniska prövningar på melanom. Samtliga av följande biverkningar rapporterades med en frekvens på < 1 % (om inte något annat anges): meningism, myokardit, perikardiell utgjutning, kardiomyopati, autoimmun hepatit, erythema nodosum, autoimmun pankreatit, hyperpituitarism, hypoparatyreos, infektiös peritonit, episklerit, sklerit, Raynauds fenomen, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, cytokinfrisättningsyndrom,

sarkoidos, minskat gonadotropin i blodet, leukopeni, polycytemi, lymfocytos, okulär myosit och sensorineural hörselnedsättning.

Den övergripande säkerhetsprofilen för ipilimumab 3 mg/kg i kliniska studien CA184-169 (N = 362) var överensstämmande med den som fastställts för ipilimumab hos patienter behandlade för avancerat melanom.

#### *Ipilimumab i kombination med nivolumab (se avsnitt 4.2)*

##### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

När ipilimumab administreras i kombination med nivolumab, se produktresumén för nivolumab innan behandlingen påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktigheter associerade med nivolumab, se produktresumén för nivolumab.

##### *Melanom*

I den sammanslagna datan från ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg vid melanom (n = 448) med en minsta uppföljningstid på 6 till 28 månader, var de vanligast ( $\geq 10\%$ ) förekommande biverkningarna utslag (52 %), trötthet (46 %), diarré (43 %), klåda (36 %), illamående (26 %), feber (19 %), minskad aptit (16 %), hypotyreos (16 %), kolit (15 %), kräkningar (14 %), artralgi (13 %), buksmärter (13 %), huvudvärk (11 %) och dyspné (10 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

Bland de patienter som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg i CA209067, uppkom biverkningar av grad 3 eller grad 4 under den initiala kombinationsfasen hos 154/313 (49 %). Av de 147 patienter i denna grupp som fortsatte behandlingen i monoterapifasen fick 47 (32 %) minst en biverkning av grad 3 eller grad 4 under monoterapifasen.

##### *Njurcellscancer*

Utifrån datan från ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg vid njurcellscancer (n = 547), med en minsta uppföljningstid på 17,5 månader, var de vanligast ( $\geq 10\%$ ) förekommande biverkningarna trötthet (48 %), utslag (34 %), klåda (28 %), diarré (27 %), illamående (20 %), hypotyreos (16 %), muskuloskeletal smärta (15 %), artralgi (14 %), minskad aptit (14 %), pyrexia (14 %), kräkningar (11 %), hypertyreos (11 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

Bland de patienter som behandlats med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg i CA209214, uppkom biverkningar av grad 3 eller grad 4 under den initiala kombinationsfasen hos 169/547 (31 %). Av de 382 patienter i denna grupp som fortsatte behandlingen i monoterapifasen, fick 144 (38 %) minst en biverkning av grad 3 eller grad 4 under monoterapifasen.

##### b. Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna datan för patienter behandlade med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg (n = 448) presenteras i tabell 5. Biverkningar är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data efter godkännandet för försäljning). Inom varje frekvensområde är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 5: Biverkningar med 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 och infestationer</b>           |   |   |
| Vanliga  | lunginflammation, övre luftvägsinfektion  | lunginflammation, övre luftvägsinfektion, konjunktivit  |
| Mindre vanliga                                 | bronkit   | bronkit, aseptisk meningit  |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |   |   |
| Vanliga  | eosinofili  |   |
| Mindre vanliga                                 |   | eosinofili  |
| <b>Immunsystemet</b>                           |   |   |
| Vanliga  | infusionrelaterad reaktion, överkänslighet  | infusionrelaterad reaktion, överkänslighet  |
| Mindre vanliga                                 | sarkoidos   |   |
| Ingen känd frekvens                            | avstötning av organtransplantat <sup>h</sup>  |   |
| <b>Endokrina systemet</b>                      |   |   |
| Mycket vanliga                                 | hypotyreos  | hypotyreos, hypertyreos   |
| Vanliga  | binjurebarksvikt, hypopituitarism, hypofysit, hypertyreos, tyreoidit  | binjurebarksvikt <sup>e</sup> , hypofysit <sup>e</sup> , tyreoidit, diabetes mellitus <sup>c</sup>        |
| Mindre vanliga                                 | diabetisk ketoacidosis <sup>c</sup> , diabetes mellitus <sup>c</sup>  | diabetisk ketoacidosis <sup>c</sup> , hypopituitarism   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |   |   |
| Mycket vanliga                                 | minskad aptit   | minskad aptit   |
| Vanliga  | dehydrering   | dehydrering   |
| Mindre vanliga                                 |   | metabolisk acidosis   |
| Ingen känd frekvens                            | tumörlyssyndrom <sup>i</sup>  |   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |   |   |
| Vanliga  | hepatit <sup>c</sup>  | hepatit <sup>c</sup>  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |   |   |
| Mycket vanliga                                 | huvudvärk   |   |
| Vanliga  | perifer neuropati, yrsel  | huvudvärk, perifer neuropati, yrsel   |
| Mindre vanliga                                 | Guillain-Barrés syndrom, polyneuropati, neurit, peroneuspareas, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducenspareas), encefalit <sup>c</sup> | polyneuropati, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducenspareas), myastenia gravis <sup>c</sup> |
| <b>Ögon</b>                                    |   |   |
| Vanliga  | uveit, dimsyn   | dimsyn  |
| Mindre vanliga                                 |   | uveit   |
| Ingen känd frekvens                            | Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom <sup>h</sup>  |   |
| Sällsynta                                      | serös näthinneavlossning  | serös näthinneavlossning  |
| <b>Hjärtat</b>                                 |   |   |
| Vanliga  | takykardi   | takykardi   |
| Mindre vanliga                                 | arytmi (inklusive ventrikulär arytm) <sup>a,d</sup> , förmaksflimmer, myokardit <sup>a,f</sup>  | arytmi (inklusive ventrikulär arytm), myokardit   |
| Ingen känd frekvens                            | perikardiella rubbningar <sup>j</sup>   |   |
| <b>Blodkärl</b>                                |   |   |
| Vanliga  | hypertension  | hypertension  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |   |   |
| Mycket vanliga                                 | dyspné  |   |



|  |  |  |
|--|--|--|
| Vanliga  | pneumonit <sup>a,c</sup> , lungemboli <sup>a</sup> , hosta   | pneumonit, dyspné, pleurautgjutning, hosta   |
| Mindre vanliga   | pleurautgjutning   |  |
| <b>Magtarmkanalen</b>  |  |  |
| Mycket vanliga   | kolit <sup>a</sup> , diarré, kräkning, illamående, buksmärta   | diarré, kräkningar, illamående   |
| Vanliga  | stomatit, pankreatit, förstoppning, torr mun   | kolit, stomatit, pankreatit, buksmärta, förstoppning, torr mun   |
| Mindre vanliga   | tarmperforation <sup>a</sup> , gastrit, duodenit   | gastrit  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |  |
| Mycket vanliga   | utslag <sup>c</sup> , klåda  | utslag <sup>c</sup> , klåda  |
| Vanliga  | vitiligo, torr hud, erytem, alopeci, urtikaria   | torr hud, erytem, urtikaria  |
| Mindre vanliga   | psoriasis  | Stevens-Johnsons syndrom, vitiligo, erytema multiforme, alopeci, psoriasis   |
| Sällsynta  | toxisk epidermal nekrolys <sup>a,f</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>f</sup>   |  |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |  |  |
| Mycket vanliga   | artralgi   | muskuloskeletal smärta <sup>g</sup> , artralgi   |
| Vanliga  | muskuloskeletal smärta <sup>g</sup>  | artrit, muskelspasmer, muskelsvaghet   |
| Mindre vanliga   | spondyloartropati, Sjögrens syndrom, artrit, myopati, myosit (inklusive polymyosit) <sup>a,e</sup> , rabdomyolys <sup>a,f</sup>  | polymyalgia reumatika, myosit, (inklusive polymyosit), rabdomyolys   |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |  |  |
| Vanliga  | njursvikt (inklusive akut njurskada) <sup>a,c</sup>  | njursvikt (inklusive akut njurskada) <sup>c</sup>  |
| Mindre vanliga   | tubulointerstitiell nefrit   | tubulointerstitiell nefrit   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  |  |
| Mycket vanliga   | trötthet, feber  | trötthet, feber  |
| Vanliga  | ödem (inklusive perifert ödem), smärta   | ödem (inklusive perifert ödem), smärta, bröstsmärta, frossa  |
| Mindre vanliga   | bröstsmärta  |  |
| <b>Undersökningar<sup>b</sup></b>                                  |  |  |
| Mycket vanliga   | ökning av ASAT, ökning av ALAT, ökning av totalbilirubin, ökning av alkaliskt fosfatas, ökning av lipas, ökning av amylas, ökning av kreatinin, hyperglykemi <sup>c</sup> , hypoglykemi, lymfopeni, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi, hypokalcemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi | ökning av ASAT, ökning av ALAT, ökning av totalbilirubin, ökning av alkaliskt fosfatas, ökning av lipas, ökning av amylas, ökning av kreatinin, hyperglykemi <sup>c</sup> , hypoglykemi, lymfopeni, leukopeni, neutropeni <sup>c</sup> , trombocytopeni, anemi, hyperkalcemi, hypokalcemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi |
| Vanliga  | hyperkalcemi, hypermagnesemi, hypernatremi, viktminskning  | hypermagnesemi, hypernatremi, viktminskning  |

\* Ipilimumab i kombination med nivolumab de första 4 doserna följt av nivolumab som monoterapi i melanom.

\*\* Ipilimumab i kombination med nivolumab de första 4 doserna följt av nivolumab som monoterapi vid njurcellscancer.

<sup>a</sup> Fall med dödlig utgång har rapporterats i slutförda eller pågående studier

<sup>b</sup> Frekvenserna av laboratoriefynden motsvarar andelen patienter som fick försämrade laboratorievärden jämfört med utgångsvärdet. Se "Beskrivning av utvalda biverkningar; Onormala laboratorievärden" nedan.

<sup>c</sup> Livshotande fall har rapporterats i slutförda eller pågående studier

<sup>d</sup> Biverkningsfrekvensen för organklassen hjärtat var högre i nivolumabgruppen, oavsett orsakssamband, jämfört med kemoterapigruppen hos populationen med metastaserande melanom som tidigare fått CTLA4/BRAF-hämmare. Incidensen per 100 personår av exponering var 9,3 jämfört med 0; allvarliga hjärtbiverkningar rapporterades hos 4,9 % i nivolumabgruppen jämfört med 0 i gruppen med prövarens

- val av behandling. Frekvensen av hjärtbiverkningar var lägre i nivolumabgruppen jämfört med dakarbazingruppen hos populationen med metastaserande melanom som inte fått tidigare behandling. Alla bedömdes vara icke-relaterade till nivolumab av prövaren förutom arytm (förmaksflimmer, takykardi och ventrikulär arytm).
- e Utslag är en sammansatt term som innefattar makulopapulöst, erytematöst, klådliknande, follikulärt, makulöst, morbilliformt, papulöst, pustulöst, papuloskvamöst, vesikulärt och generaliserat utslag, exfoliativt utslag, dermatit inklusive akneliknande, allergisk, atopisk, bullös, exfoliativ och psoriasiform dermatit, läkemedelsorsakat utslag samt pemfigoid.
  - f Även rapporterat i studier utanför den sammanslagna datan. Frekvensen är baserad på exponeringen i hela programmet.
  - g Muskuloskeletal smärta är en sammansatt term som innefattar ryggvärk, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal obehag, myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter och spinal smärta.
  - h Biverkan som rapporterats efter godkännandet för försäljning (se även avsnitt 4.4).
  - i Rapporterat i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.
  - j Perikardiella rubbningar är en sammansatt term som innefattar perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad och Dresslers syndrom.

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Om inte annat anges, baseras data relaterade till ipilimumab som monoterapi på patienter som antingen fick ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi (n = 131) eller ipilimumab 3 mg/kg i kombination med gp100 (n = 380) i en fas III-studie på avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom (MDX010-20, se avsnitt 5.1).

Ipilimumab i kombination med nivolumab är associerad med immunrelaterade biverkningar. Med lämplig medicinsk behandling upphörde de immunrelaterade biverkningarna i de flesta fallen. Permanent utsättning av behandlingen krävdes för en större andel av patienterna som fick ipilimumab i kombination med nivolumab än för de som fick nivolumab som monoterapi. Tabell 6 visar andelen patienter med immunrelaterade biverkningar där behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab sattes ut permanent. Dessutom, för patienter som upplevt en biverkan, visar tabell 6 andelen patienter som krävde högdosbehandling med kortikosteroider (motsvarande minst 40 mg prednison dagligen). Riktlinjer för att hantera dessa biverkningar finns beskrivna i avsnitt 4.4.

**Tabell 6: Immunrelaterade biverkningar som ledde till permanent utsättning eller som krävde högdos kortikosteroidbehandling uppdelat per doseringsregim**

|   | Ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg % | Ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg % |
|---|--|--|
| <b>Immunrelaterad biverkning som ledde till permanent utsättning</b>              |  |  |
| Pneumonit   | 2,0  | 2,2  |
| Kolit   | 16   | 4,0  |
| Hepatit   | 9  | 4,4  |
| Nefrit och nedsatt njurfunktion   | 1,1  | 1,3  |
| Endokrinopati   | 2,7  | 2,9  |
| Hud   | 0,9  | 1,5  |
| Överkänslighets-/Infusionsreaktion  | 0  | 0  |
| <b>Immunrelaterad biverkning som kräver högdos kortikosteroider<sup>a,b</sup></b> |  |  |
| Pneumonit   | 63   | 59   |
| Kolit   | 46   | 26   |
| Hepatit   | 46   | 35   |
| Nefrit och nedsatt njurfunktion   | 17   | 27   |
| Endokrinopati   | 27   | 25   |
| Hud   | 7  | 7  |
| Överkänslighet/Infusionsreaktion  | 6  | 9  |

<sup>a</sup> motsvarande minst 40 mg prednison dagligen

<sup>b</sup> frekvensen baseras på antalet patienter som upplevt en immunrelaterad biverkning

#### Immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

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

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

#### Immunrelaterad kolit

Hos patienter med melanom som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var incidensen av diarré eller kolit 46,7 % (209/448). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) respektive 0,4 % (2/448) av patienterna. Inga fall av grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 1,2 månader (intervall: 0,0-22,6). Hos 186 patienter (89,4 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 3,0 veckor (intervall: 0,1-159,4+).

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av diarré eller kolit 28,2 % (154/547). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 10,4 % (57/547) respektive 4,9 % (27/547) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 1,2 månader (intervall: 0,0-24,7). Hos 140 patienter (91,5 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 2,4 veckor (intervall: 0,1-103,1+).

#### Immunrelaterad pneumonit

Hos patienter med melanom som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 7,8 % (35/448). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 4,7 % (21/448), 1,1 % (5/448) respektive 0,2 % (1/448) av patienterna. En av pneumoniterna av grad 3 förvärrades under 11 dagar med dödlig utgång. Mediantiden till debut var 2,6 månader (intervall: 0,7-12,6). Hos 33 patienter (94,3 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 6,1 veckor (intervall: 0,3-35,1).

Hos patienter som behandlats med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 6,2 % (34/547). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 3,1 % (17/547) respektive 1,1 % (6/547) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller grad 5 rapporterades i denna studie. Mediantiden till debut var 2,6 månader (intervall: 0,25-20,6). Hos 31 patienter (91,2 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 6,1 veckor (intervall: 0,7-85,9<sup>+</sup>).

#### Immunrelaterad levertoxicitet

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

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

Hos patienter som fick högre doser än rekommenderat av ipilimumab i kombination med dakarbacin, inträffade immunrelaterad levertoxicitet mer frekvent än hos patienter som fick ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi.

Hos patienter med melanom som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var incidensen av onormala leverfunktionstest 29,5 % (132/448). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) respektive 1,8 % (8/448) av patienterna. Inga fall av grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 1,5 månader (intervall: 0,0-30,1). Hos 124 patienter (93,9 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 5,1 veckor (intervall: 0,1-106,9).

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av onormala leverfunktionstest 18,5 % (101/547). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) respektive 1,6 % (9/547) av patienterna. Inga fall av grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 2,0 månader (intervall: 0,4-26,8). Hos 86 patienter (85,1 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 6,1 veckor (intervall: 0,1<sup>+</sup>-82,9<sup>+</sup>).

#### Immunrelaterade hudbiverkningar

Ipilimumab är associerat med allvarliga hudbiverkningar som kan vara immunrelaterade. Fatal toxisk epidermal nekrolys (inklusive SJS) rapporterades hos < 1 % av patienterna som fick ipilimumab i kombination med gp100 (se avsnitt 5.1). Läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i sällsynta fall med ipilimumab i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Tillfälliga fall av pemfigoid har rapporterats vid användning efter marknadsföring.

I gruppen som fick ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi rapporterades utslag respektive klåda, oavsett allvarlighetsgrad, hos 26 % av patienterna. Ipilimumab-inducerat utslag eller klåda var huvudsakligen lätt (grad 1) eller måttlig (grad 2) och svarade på symtomatisk behandling. Mediantiden till uppkomst av måttlig till svår eller fatal (grad 2-5) hudbiverkning var 3 veckor från behandlingsstart (intervall 0,9-16 veckor). Med protokollspecifika riktlinjer inträffade återhämtning i de flesta fall (87 %). Mediantiden från uppkomst till återhämtning var 5 veckor (intervall 0,6-29 veckor).

Hos patienter med melanom som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var incidensen av utslag 65,0 % (291/448). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 20,3 % (91/448) respektive 7,6 % (34/448) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller grad 5 rapporterades. Mediantid till debut var 0,5 månader (intervall: 0,0-19,4). Hos 191 patienter (65,9 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 11,4 veckor (intervall: 0,1-150,1<sup>+</sup>). Sällsynta fall av SJS och TEN inklusive fatala fall har observerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av utslag 48,8 % (267/547). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 13,7 % (75/547) respektive 3,7 % (20/547) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller grad 5 rapporterades. Mediantid till debut var 0,9 månader (intervall: 0,0-17,9). Hos 192 patienter (72,2 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 11,6 veckor (intervall: 0,1-126,7<sup>+</sup>).

#### Immunrelaterade neurologiska biverkningar

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

#### Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

Hos patienter med melanom som behandlats med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion 5,1 % (23/448). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) respektive 0,7 % (3/448) av patienterna. Inga

fall av grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 2,6 månader (intervall: 0,5-21,8). Hos 21 patienter (91,3 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 2,1 veckor (intervall: 0,1-125,1<sup>+</sup>).

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion 8,8 % (48/547). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) respektive 0,5 % (3/547) av patienterna. Inga fall av grad 5 rapporterades. Mediantiden till debut var 2,1 månader (intervall: 0,0-16,1). Hos 37 patienter (77,1 %) upphörde biverkningarna med en mediantid på 13,2 veckor (intervall: 0,1<sup>+</sup>-106,0<sup>+</sup>).

#### Immunrelaterad endokrinopati

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

Hos patienter med melanom som behandlats med nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg, var incidensen av utslag 25,2 % (113/448). Sköldkörtelrubbningsgrad av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 14,5 % (65/448) respektive 1,3 % (6/448) av patienterna. Hypofysit (inklusive lymfocytisk hypofysit) av grad 2 och grad 3 inträffade hos 5,8 % (26/448) respektive 2,0 % (9/448) av patienterna. Hypopituitarism av grad 2 och grad 3 inträffade hos 0,4 % (2/448) respektive 0,7 % (3/448) av patienterna. Adrenal insufficiens (inklusive sekundär adrenokortisk insufficiens) av grad 2, grad 3 och grad 4 inträffade hos 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448), respektive 0,2 % (1/448) av patienterna. Grad 1, grad 2, grad 3 och grad 4 diabetes mellitus och grad 4 diabetisk ketosacidosis rapporterades vardera hos 0,2 % (1/448) av patienterna. Inga fall av endokrinopati grad 5 rapporterades. Mediantid till debut för dessa endokrinopati var 1,9 månader (intervall: 0,0-28,1). Biverkningarna upphörde hos 64 patienter (45,4 %). Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,4 och 155,4<sup>+</sup> veckor.

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer var incidensen av sköldkörtelrubbningsgrad av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 15,7 % (86/547) respektive 1,3 % (7/547) av patienterna. Hypofysit inträffade hos 4,0 % (22/547) av patienterna. Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 0,5 % (3/547), 2,4 % (13/547) respektive 0,4 % (2/547) av patienterna. Hypopituitarism av grad 2 inträffade hos 0,4 % (2/547) av patienterna. Adrenal insufficiens (inklusive sekundär adrenokortisk insufficiens) av grad 2, grad 3 och grad 4 inträffade hos 2,9 % (16/547), 2,2 % (12/547), respektive 0,4 % (2/547) av patienterna. Diabetes mellitus inklusive diabetes mellitus typ 1 (3 fall av grad 2, 2 fall av grad 3 respektive 3 fall av grad 4), och diabetisk ketoacidosis (1 fall av grad 4) rapporterades. Inga fall av endokrinopati grad 5 rapporterades. Mediantid till debut för dessa endokrinopati var 1,9 månader (intervall: 0,0-22,3). Biverkningarna upphörde hos 76 patienter (42,7 %). Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,4 och 130,3<sup>+</sup> veckor.

#### Infusionsreaktioner

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktion 3,8 % (17/448), alla var av grad 1 och grad 2 i allvarlighet. Fall av grad 2 rapporterades hos 2,2 % (10/448) av patienterna. Inga fall av grad 3-5 rapporterades.

Hos patienter som behandlades med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktion 4,0 % (22/547), alla var av grad 1 och grad 2 i allvarlighet. Fall av grad 2 rapporterades hos 2,4 % (13/547) av patienterna. Inga fall av grad 3-5 rapporterades.

### Immunogenicitet

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

Av de patienter som behandlades med ipilimumab i kombination med nivolumab och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot ipilimumab, varierade incidensen av antikroppar mot ipilimumab från 6,3 % till 8,4 %. Neutraliserade antikroppar mot ipilimumab varierade från 0 till 0,3 %. Av de patienter som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot nivolumab, var incidensen av antikroppar mot nivolumab 26,0 % för nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka och 37,8 % för nivolumab 1 mg/kg och ipilimumab 3 mg/kg var 3:e vecka. Incidensen av neutraliserande antikroppar mot nivolumab var 0,5 % för nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka och 4,6 % för nivolumab 1 mg/kg och ipilimumab 3 mg/kg var 3:e vecka.

När ipilimumab administrerades i kombination med nivolumab var clearance av ipilimumab oförändrat vid förekomst av antikroppar mot ipilimumab och det fanns inga tecken på förändrad toxisk profil.

### Onormala laboratorievärden med ipilimumab i kombination med nivolumab

Hos patienter med melanom som behandlades med ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg, var andelen patienter som fick en försämring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller grad 4 följande: 2,8 % för anemi (alla var av grad 3), 1,2 % för trombocytopeni, 0,5 % för leukopeni, 6,7 % för lymfopeni, 0,7 % för neutropeni, 4,3 % för ökat alkaliskt fosfat, 12,4 % för ökat ASAT, 15,3 % för ökat ALAT, 1,2 % för ökad totalbilirubin, 2,4 % för ökat kreatinin, 5,3 % för hyperglykemi, 8,7 % för ökat amylas, 19,5 % för ökat lipas, 1,2 % för hypokalcemi, 0,2 % vardera för hypernatremi och hyperkalcemi, 0,5 % för hyperkalemi, 0,3 % hypermagnesemi, 4,8 % för hypokalemi samt 9,5 % för hyponatremi.

Hos patienter behandlade med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för njurcellscancer, var andelen patienter som fick en försämring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller grad 4 följande: 3,0 % för anemi (alla var av grad 3), 0,7 % för trombocytopeni, 0,6 % för leukopeni, 5,1 % för lymfopeni, 1,1 % för neutropeni, 2,0 % för ökat alkaliskt fosfat, 4,8 % för ökat ASAT, 6,5 % för ökat ALAT, 1,1 % för ökad totalbilirubin, 2,1 % för ökat kreatinin, 7,2 % för hyperglykemi, 1,8 % för hypoglykemi, 12,2 % för ökat amylas, 20,1 % för ökat lipas, 0,4 % för hypokalcemi, 1,3 % för hyperkalcemi, 2,4 % för hyperkalemi, 1,1 % för hypermagnesemi, 0,4 % för hypomagnesemi, 1,9 % för hypokalemi samt 9,9 % för hyponatremi.

### d. Pediatrisk population

Inga nya biverkningar rapporterades hos ungdomar 12 år och äldre.

I studie CA184070 rapporterades inga immunrelaterade biverkningar (immune related adverse reactions, irAR)  $\geq$  grad 3 för den enskilda patienten 12 år och äldre som behandlades med ipilimumab 3 mg/kg. Två (25,0 %) av 8 patienter behandlade med 5 mg/kg och 1 (11,1 %) av 9 patienter behandlade med 10 mg/kg rapporterade grad 3-4 händelser. Ingen av händelserna var dödliga. Typerna av irARs överensstämde med de som setts hos vuxna där de vanligast rapporterade irARs för alla grupper var i kategorierna magtarmkanalen (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] och 44,4 % [10 mg/kg]), leverfunktion (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) och hud (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). Inga nya eller oväntade irARs observerades i denna studie. Inga uppenbara skillnader i spektrumet av irARs som rapporterats hos vuxna sågs i den pediatrika populationen.

I studie CA184178 observerades inga nya eller oväntade irARs, och de observerade irARs var liknande i frekvens, intensitet och vilket organ till vad som har rapporterats i studier hos vuxna. Hos två patienter i gruppen 10 mg/kg rapporterades endokrina irAR i form av hyperglykemi av grad 1 och grad 3. Inga andra endokrina avvikelser rapporterades.

En sammanfattning av biverkningar hos ungdomar 12 år och äldre, såväl som vuxna, presenteras i tabell 7.

**Tabell 7: Sammanfattning av biverkningar efter upp till fyra doser av 3, 5 och 10 mg/kg, alla behandlade patienter**

|  | Antal patienter (%)                               |                  |                   |                       |                   |                              |                                      |  |
|--|---|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|
|  | Ålder ≥ 12 till 21 år                             |                  |                   | Ålder 12 till < 18 år |                   | Vuxna                        |                                      |  |
|  | Avancerat melanom och solida tumörer (ej melanom) |                  |                   | Avancerat melanom     |                   | Avancerat melanom            |                                      |  |
|  | CA184070  |                  |                   | CA184178              |                   | CA184004/022<br>sammanslagna | CA184004/007/008/022<br>sammanslagna |  |
|  | 3 mg/kg<br>n = 1                                  | 5 mg/kg<br>n = 8 | 10 mg/kg<br>n = 9 | 3 mg/kg<br>n = 4      | 10 mg/kg<br>n = 8 | 3 mg/kg<br>n = 111           | 10 mg/kg<br>n = 325                  |  |
| <b>Alla dödsfall n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 4 (50,0)         | 2 (22,2)          | 2 (50,0)              | 3 (37,5)          | 26 (23,4)                    | 71 (21,8)                            |  |
| <b>Behandlingsrelaterade dödsfall n (%)</b>  | 0   | 0                | 0                 | 0                     | 0                 | 2 (1,8)                      | 6 (1,8)                              |  |
| <b>SAEs, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 7 (87,5)         | 4 (44,4)          | 1 (25,0)              | 6 (75,0)          | 50 (45,0)                    | 168 (51,7)                           |  |
| <b>SAEs, läkemedelsrelaterade, n (%)</b>   | 1 (100,0)   | 5 (62,5)         | 4 (44,4)          | 1 (25,0)              | 5 (62,5)          | 19 (17,1)                    | 95 (29,2)                            |  |
| <b>AEs som resulterade i utsättande av studieläkemedel, n (%)</b>                      | 0   | 3 (37,5)         | 2 (22,2)          | 1 (25,0)              | 5 (62,5)          | 12 (10,8)                    | 88 (27,1)                            |  |
| <b>Läkemedelsrelaterade AEs som resulterade i utsättande av studieläkemedel, n (%)</b> | 0   | 3 (37,5)         | 2 (22,2)          | 1 (25,0)              | 5 (62,5)          | 9 (8,1)                      | 61 (18,8)                            |  |
| <b>irAEs, 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>Läkemedelsrelaterade AEs, 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 för CA184070, v.19.0 för CA184178, och v.12.1 för Adult Safety Pool. NA = ej utvärderad (not assessed)

Dödsfall för vuxna i denna tabell rapporteras inom 70 dagar efter den sista dosen, oavsett samband. Dödsfall för pediatriska patienter är de som i studien dog inom 30 dagar efter sista dosen, utom för "alla dödsfall" vilka inträffade > 30 dagar efter sista dosen. I CA184178 rapporterades dödsfall minst 90 dagar efter sista dosen. Sambandet med ipilimumab rapporterades som; möjligt, sannolikt, bestämt eller saknas för CA184178 och sammanslagna data för vuxna samt relaterat eller saknas för CA184070.

Förkortningar: SAEs = allvarliga biverkningar (serious adverse events); AEs = biverkningar (adverse events); irAEs = immunrelaterade biverkningar (immune-related adverse events)

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Cytotoxiskt T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4) spelar en nyckelroll i regulering av T-cells aktivitet. Ipilimumab är en CTLA-4 immunkontrollpunktshämmare som blockerar den T-cellshämmande signalen inducerad av CTLA-4's signalväg. Det leder till en ökning av antalet reaktiva T-effektorceller som mobiliseras för att förbereda ett direkt immunangrepp av T-celler mot tumörceller. En CTLA-4 blockad kan också minska T-reglerande cellfunktion, vilket kan bidra till anti-tumör immunrespons. Ipilimumab kan selektivt kraftigt minska T-reglerande celler vid tumörstället, vilket leder till en ökning av det intratumoral T-effektor/T-reglerande cellförhållandet som driver tumörcellsöd.

#### Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med melanom som fick ipilimumab ökade medelvärdet av absoluta antalet lymfocyter (Absolute Lymphocyte Count, ALC) i perifert blod under hela induktionsperioden. I fas II-studier var ökningen dosberoende. I MDX010-20 studien (se avsnitt 5.1) med ipilimumab 3 mg/kg, med eller utan gp100, ökade ALC under hela induktionsperioden, men ingen betydelsefull förändring i ALC kunde ses i kontrollgruppen med patienter som enbart fick studiepeptidvaccinet gp100.

Hos patienter med melanom observerades en genomsnittlig procentuell ökning av aktiverade HLA-DR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> och CD8<sup>+</sup> T-celler i perifert blod efter behandling med ipilimumab, vilket stämmer överens med verkningsmekanismen. En genomsnittlig procentuell ökning av centrala minnes-T-celler (CCR7<sup>+</sup> CD45RA<sup>-</sup>) CD4<sup>+</sup> och CD8<sup>+</sup> samt en mindre, men signifikant, genomsnittlig procentuell ökning av effektor-minnes-T-celler (CCR7<sup>-</sup> CD45RA<sup>-</sup>) CD8<sup>+</sup> observerades också efter behandling med ipilimumab.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

För ytterligare information om klinisk effekt och säkerhet i samband med doseringsrekommendationerna för nivolumab när det ges som monoterapi efter kombinationsbehandling med ipilimumab, se produktresumén för nivolumab.

Baserat på modellering av förhållandet mellan dos/exponering och effekt och säkerhet är det inga kliniskt signifikanta skillnader i effekt och säkerhet mellan en dos av nivolumab på 240 mg varannan vecka eller 3 mg/kg varannan vecka. Baserat på samma förhållande var det vid avancerat melanom och njurcellscancer inte heller några kliniskt signifikanta skillnader mellan en dos av nivolumab på 480 mg var fjärde vecka eller 3 mg/kg varannan vecka.

##### Kliniska prövningar med ipilimumab monoterapi



## Melanom

En förlängd totalöverlevnad sågs vid behandling med ipilimumab vid den rekommenderade dosen 3 mg/kg hos patienter med tidigare behandlat avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom, i en fas III-studie (MDX010-20). Patienter med okulärt melanom, primärt CNS melanom, aktiva hjärnmetastaser, humant immunbristsvirus (hiv), hepatit B eller hepatit C var inte inkluderade i kliniska studien MDX010-20. I kliniska prövningar uteslöts patienter med ECOG performance status > 1 och slemhinnemelanom. Även patienter utan levermetastaser med ASAT > 2,5 × ULN vid behandlingsstart, patienter med levermetastaser med ASAT > 5 × ULN vid behandlingsstart och patienter med totalbilirubin ≥ 3 × ULN vid behandlingsstart uteslöts.

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

### MDX010-20

En dubbelblind fas III-studie rekryterade patienter med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som tidigare behandlats med regimer innehållande en eller flera av följande läkemedel: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin eller karboplatin. Patienter randomiserades i ett 3:1:1 förhållande att få ipilimumab 3 mg/kg + studiepeptidvaccinet gp100 (gp100), ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi eller enbart gp100. Samtliga patienter var av HLA-typ HLA-A2\*0201. Denna HLA-typ stödjer immunpresentationen av gp100. Patienterna rekryterades i studien oavsett deras ursprungsstatus för BRAF-mutation. Patienterna fick ipilimumab var 3:e vecka i totalt 4 doseringsomgångar, om det tolererades (induktionsbehandling). Patienter med påtaglig ökning av tumörbörda innan avslutad induktionsperiod fick fortsätta med induktionsbehandling, om den tolererades och patientens allmäntillstånd var acceptabelt. Bedömning av tumörrespons med ipilimumab utfördes ungefär vid vecka 12, efter avslutad induktionsbehandling. Ytterligare behandling med ipilimumab som re-induktionsbehandling (förnyad behandling) erbjöds till dem som utvecklade PD efter initial klinisk respons (PR eller CR) eller efter SD (enligt modifierade WHO-kriterier) > 3 månader efter den första tumörbedömningen. Primärt effektmått var total överlevnad (Overall Survival, OS) i ipilimumab + gp100-gruppen jämfört med gp100-gruppen. De viktigaste sekundära effektmåtten var OS i ipilimumab + gp100-gruppen jämfört med ipilimumab monoterapi-gruppen och i ipilimumab monoterapi-gruppen jämfört med gp100-gruppen.

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

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

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

Median och beräknad totalöverlevnad (OS) vid år 1 och år 2 visas i tabell 8.

| <b>Tabell 8: Totalöverlevnad (OS) i MDX010-20</b> |                               |                               |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
|   | Ipilimumab 3 mg/kg<br>n = 137 | gp100 <sup>a</sup><br>n = 136 |
| Median månader (95 % KI)                          | 10 månader<br>(8,0-13,8)      | 6 månader<br>(5,5-8,7)        |
| OS vid år 1 % (95 % KI)                           | 46 % (37,0-54,1)              | 25 % (18,1-32,9)              |
| OS vid år 2 % (95 % KI)                           | 24 % (16,0-31,5)              | 14 % (8,0-20,0)               |

<sup>a</sup> Peptidvaccinet gp100 utgör en experimentell kontroll.

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

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

Fortsatt klinisk aktivitet efter behandling med ipilimumab var jämförbar med eller utan samtidig användning av systemiska kortikosteroider.

#### CA184-169

En fas III, dubbelblind studie hos patienter med tidigare behandlat eller obehandlat icke-resektabelt melanom stadium III eller IV. Totalt randomiserades 727 patienter, 362 till ipilimumab 3 mg/kg och 365 till ipilimumab 10 mg/kg var tredje vecka för 4 doser. I gruppen med ipilimumab 10 mg/kg var OS (95 % KI) 16 månader (11,63, 17,84) och i gruppen med ipilimumab 3 mg/kg var OS (95 % KI) 12 månader (9,86, 13,27). Totalöverlevnaden (OS) jämfördes mellan ipilimumab-grupperna 10 mg/kg och 3 mg/kg och visade Riskkvoten (HR) = 0,84 (95 % KI: 0,70, 0,99; P-värde = 0,04). Ingen statistiskt signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) observerades mellan grupperna 10 mg/kg och 3 mg/kg. (HR 0,89 med ett 95 % KI av 0,76, 1,04 och log-rank-test P-värde = 0,1548). BORR var liknande i grupperna 10 mg/kg och 3 mg/kg. I gruppen 10 mg/kg var BORR 15,3 % (95 % KI: 11,8, 19,5) och i 3 mg/kg gruppen 12,2 % (95 % KI: 9,0, 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg associerades med högre biverkningsfrekvenser jämfört med 3 mg/kg. Frekvenserna av allvarliga biverkningar i grupperna 10 mg/kg respektive 3 mg/kg var 37 % respektive 18 %. De 3 vanligaste allvarliga biverkningarna var diarré (10,7 % jämfört med 5,5 %), kolit (8,0 % jämfört med 3,0 %) och hypofysit (4,4 % jämfört med 1,9 %). Biverkningar som ledde till att behandlingen sattes ut hos grupperna 10 mg/kg respektive 3 mg/kg uppträdde hos 31 % respektive 19 % av patienterna, och biverkningar med dödlig utgång hos 4 respektive 2 patienter.

Vid den rekommenderade dosen på 3 mg/kg var median OS likartad i subgruppen hos kvinnor  $\geq$  50 år jämfört med den totala populationen: (11,40 jämfört med 11,53 månader). Median OS i subgruppen med hjärnmetastaser vid studiestart var 5,67 månader vid rekommenderad dos på 3 mg/kg.

#### Andra studier med ipilimumab monoterapi

##### Melanom

#### CA184332 och CA184338

Totalöverlevnaden för ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi hos kemoterapinaiva patienter (sammanslagna data från fas II- och III-studier, N = 78 randomiserade) och hos behandlingsnaiva patienter (data från två retrospektiva observationsstudier, N = 273 och N = 157) var i stort sett överensstämmande. I de två observationsstudierna hade 12,1 % respektive 33,1 % av patienterna hjärnmetastaser vid tidpunkten för diagnostisering av avancerat melanom. Medianvärde av totalöverlevnad (OS) och beräknad totalöverlevnad vid år 1, år 2, år 3 och år 4 visas i tabell 9. Den

uppskattade 1-, 2-, och 3-årsöverlevnaden hos kemoterapinaiva patienter var 54,1 % (95 % KI: 42,5 - 65,6), 31,6 % (95 % KI: 20,7 - 42,9) och 23,7 % (95 % KI: 14,3 - 34,4) baserat på sammanslagna data från fas II- och III-studier (N = 78).

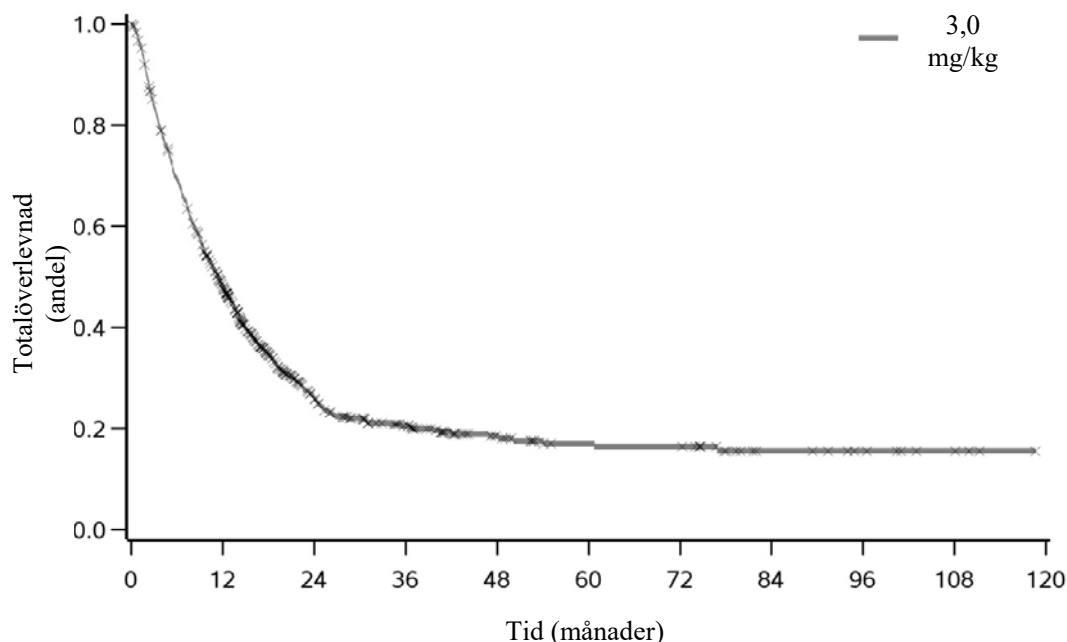
| <b>Tabell 9: Totalöverlevnad i observationsstudier</b> |                           |                          |
|--|---------------------------|--------------------------|
|  | CA184338<br>n = 273       | CA184332<br>n = 157      |
| Medianvärde OS (95 % KI)                               | 14 månader<br>(12,8-18,7) | 10 månader<br>(7,0-12,8) |
| OS vid år 1 % (95 % KI)                                | 59 % (52,5-64,3)          | 44 % (35,5, 51,4)        |
| OS vid år 2 % (95 % KI)                                | 39 % (33,1-44,8)          | 26 % (18,9-33,3)         |
| OS vid år 3 % (95 % KI)                                | 31 % (25,5-36,7)          | 22 % (15,5-29,2)         |
| OS vid år 4 % (95 % KI)                                | 26 % (20,4-31,3)          | 22 % (15,5-29,2)         |

Patienter med hjärnmetastaser i studie CA184332 hade en totalöverlevnad (medianvärde) på 7 månader (95 % KI: 5,06-12,81) och patienter utan hjärnmetastaser hade en totalöverlevnad (medianvärde) på 14,1 månader (95 % KI: 9,96-Ej uppskattat).

Patienter med hjärnmetastaser i studie CA184338 hade en totalöverlevnad (medianvärde) på 6,3 månader (95 % KI: 3,2-12,0) och patienter utan hjärnmetastaser hade en totalöverlevnad (medianvärde) på 17,7 månader (95 % KI: 13,6-12,1).

Den långsiktiga överlevnadsnyttan av behandling med ipilimumab (vid 3 mg/kg) visas genom en sammanslagen analys av totalöverlevnadsdata från kliniska studier på tidigare behandlade och behandlingsnaiva patienter med avancerat melanom (N = 965). Kaplan-Meier-kurvan för OS visar en plåtå som börjar omkring år 3 (OS-frekvens = 21 % [95 % KI: 17-24]) som sträckte sig upp till 10 år hos vissa patienter (se figur 1).

**Figur 1: Totalöverlevnad med ipilimumab 3mg/kg i sammanslagen analys**



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

## Kliniska prövningar med ipilimumab i kombination med nivolumab

### Melanom

#### Randomiserad fas 3-studie med ipilimumab i kombination med nivolumab eller nivolumab som monoterapi jämfört med ipilimumab som monoterapi (CA209067)

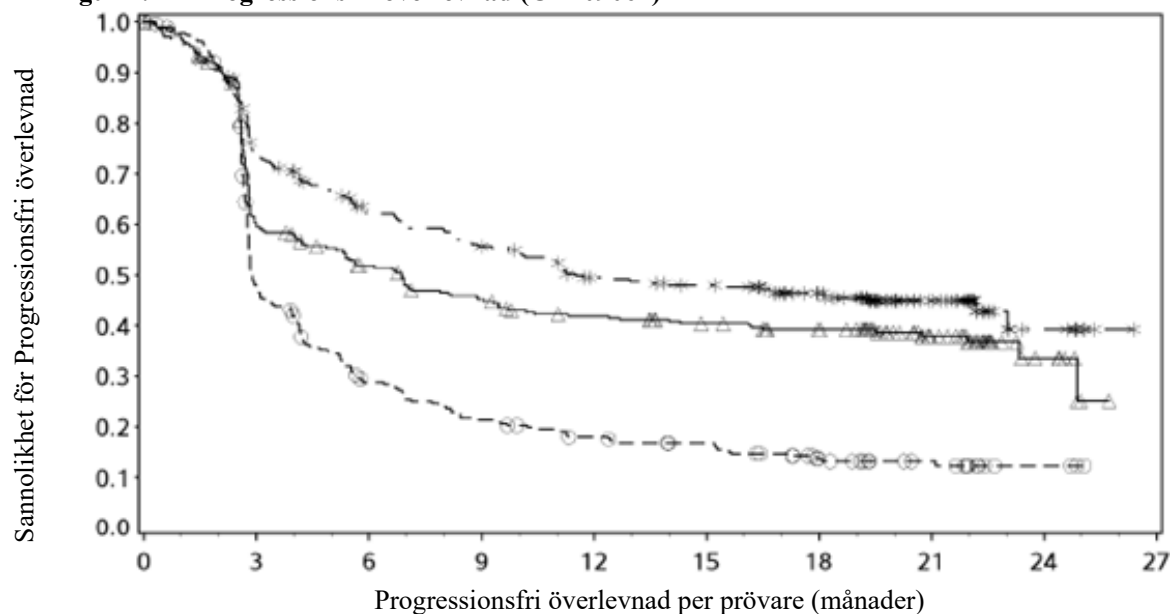
Säkerhet och effekt av ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg eller nivolumab 3 mg/kg jämfört med ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 3-studie (CA209067). Skillnaden mellan de två nivolumab-innehållande grupperna utvärderades deskriptivt. I studien ingick vuxna patienter med bekräftat icke-resektabelt melanom i stadium III eller stadium IV. Patienterna hade en ECOG performance-status på 0 eller 1. Patienter som inte tidigare hade erhållit systemisk anti-cancer-behandling för icke-resektabelt melanom ingick i studien. Tidigare adjuvant eller neoadjuvant behandling var tillåten om den avslutats minst 6 veckor innan randomisering. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, okulärt/uvealt melanom, eller aktiva hjärn- eller leptomeningiala metastaser ingick inte i studien.

Totalt randomiserades 945 patienter till att få kombinationen av ipilimumab och nivolumab (n = 314), nivolumab som monoterapi (n = 316) eller ipilimumab som monoterapi (n = 315). Patienterna i kombinationsarmen fick nivolumab 1 mg/kg under 60 minuter och ipilimumab 3 mg/kg under 90 minuter administrerat var 3:e vecka för de fyra första doserna, därefter nivolumab 3 mg/kg som monoterapi varannan vecka. Patienterna i nivolumab monoterapiarmen fick 3 mg/kg nivolumab varannan vecka. Patienterna i den jämförande armerna fick 4 doser ipilimumab 3 mg/kg och nivolumab-matchad placebo intravenöst var 3:e vecka, därefter placebo varannan vecka. Randomiseringen var stratifierad med avseende på uttryck av PD-L1 ( $\geq 5\%$  jämfört med  $< 5\%$  uttryck på tumörcellmembran), BRAF-status och M-stadium enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) bedömningssystem. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering utfördes 12 veckor efter randomisering och därefter var 6:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka. Det co-primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Objektiv responsfrekvens och responsens varaktighet studerades också.

Patientkaraktäristika vid studiestart var balanserad mellan de tre behandlingsgrupperna. Medianålder var 61 år (intervall: 18 till 90 år), 65 % var män och 97 % var vita. ECOG performance-status var 0 (73 %) eller 1 (27 %). Majoriteten av patienterna hade AJCC sjukdomsstadium IV (93 %); 58 % hade M1c-sjukdom vid studiestart. Tjugotvå % av patienterna hade tidigare fått adjuvant behandling. Trettiotvå % av patienterna hade melanom positivt för BRAF-mutation, 26,5 % av patienterna hade PD-L1  $\geq 5\%$  uttryckt i tumörcellsmembranen. Fyra % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen och 36 % av patienterna hade ett utgångsvärde för LDH högre än ULN vid studiestart. Fördelningen av patienter med kvantifierbart PD-L1-tumöruttryck, var balanserad mellan de tre behandlingsgrupperna. Tumöruttryck av PD-L1 fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Resultaten för progressionsfri överlevnad (med en minsta uppföljningstid på 18 månader) visas i figur 2 (alla randomiserade patienter), figur 3 (vid 5 % cut-off för PD-L1-tumöruttryck) och figur 4 (vid 1 % cut-off för PD-L1-tumöruttryck).

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



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Nivolumab

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ipilimumab

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 161/314), median och 95 % KI: 11,50 (8,90, 22,18).

Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 49 % (44, 55)

—△— Nivolumab (händelser: 183/316), median och 95 % KI: 6,87 (4,34, 9,46).

Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 42 % (36, 47)

---○--- Ipilimumab (händelser: 245/315), median och 95 % KI: 2,89 (2,79, 3,42).

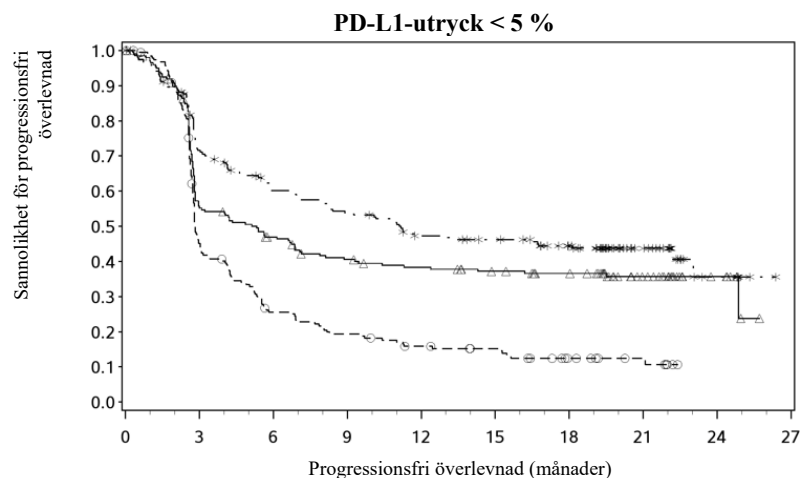
Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 18 % (14, 23)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab (primär analys) - HR (99,5 % KI): 0,42 (0,32, 0,56); p-värde: < 0,0001

Nivolumab jämfört med ipilimumab (primär analys) - HR (99,5 % KI): 0,55 (0,42, 0,73); p-värde: < 0,0001

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab (deskriptiv analys) - HR (95 % KI): 0,76 (0,62, 0,95)

**Figur 3: Progressionsfri överlevnad per PD-L1-uttryck: 5 % cut-off (CA209067)**



Antal patienter i studien

|                        |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumab + ipilimumab | 210 | 142 | 113 | 101 | 86 | 81 | 69 | 31 | 5 | 0 |
| Nivolumab              | 208 | 108 | 89  | 75  | 69 | 62 | 55 | 29 | 7 | 0 |
| Ipilimumab             | 202 | 82  | 45  | 34  | 26 | 22 | 12 | 7  | 0 | 0 |

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 111/210), median och 95 % KI: 11,10 (7,98, 22,18).

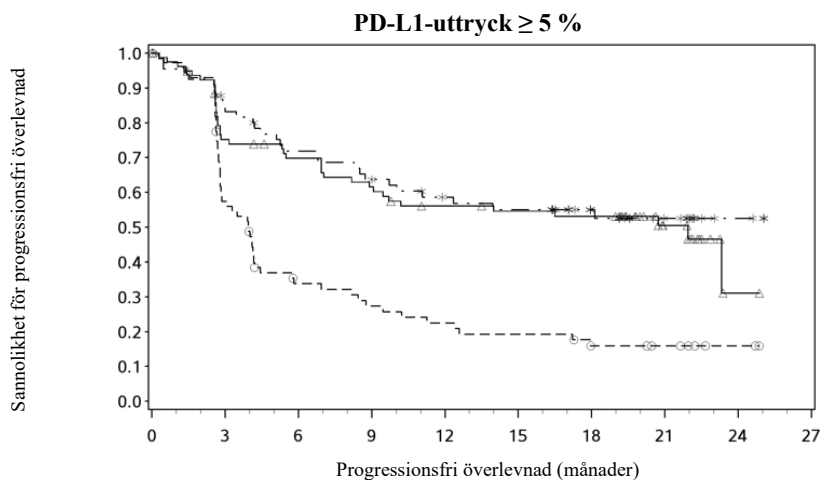
—△— Nivolumab (händelser: 125/208), median och 95 % KI: 5,32 (2,83, 7,06).

---○--- Ipilimumab (händelser: 159/202), median och 95 % KI: 2,83 (2,76, 3,09)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,42 (0,33, 0,54)

Nivolumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,57 (0,45, 0,72)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab - riskkvot: 0,74 (0,58, 0,96)



Antal patienter i studien

|                        |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumab + ipilimumab | 68 | 53 | 44 | 39 | 33 | 31 | 22 | 13 | 3 | 0 |
| Nivolumab              | 80 | 57 | 51 | 45 | 39 | 37 | 36 | 16 | 1 | 0 |
| Ipilimumab             | 75 | 40 | 21 | 17 | 14 | 12 | 8  | 6  | 2 | 0 |

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 29/68), median och 95 % KI: ej tillämbart (9,72, ej tillämbart)

—△— Nivolumab (händelser: 38/80), median och 95 % KI: 21,95 (8,90, ej tillämbart)

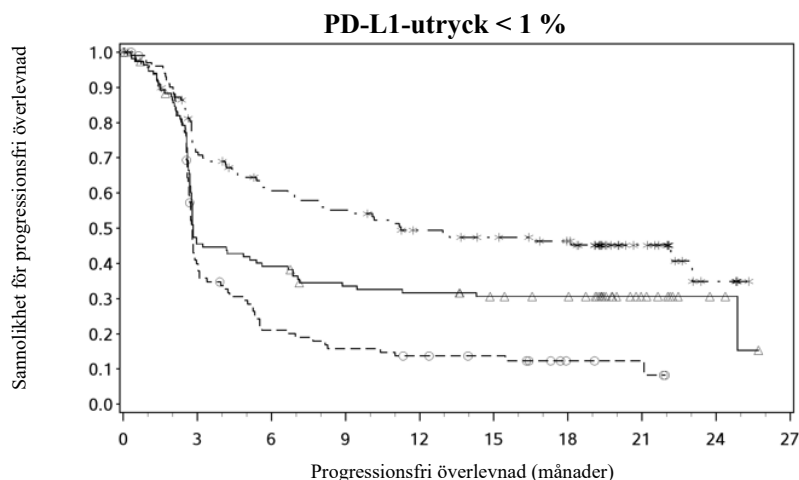
---○--- Ipilimumab (händelser: 57/75), median och 95 % KI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,35 (0,22, 0,55)

Nivolumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,41 (0,27, 0,62)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab - riskkvot: 0,87 (0,54, 1,41)

**Figur 4: Progressionsfri överlevnad per PD-L1 uttryck: 1 % cut off (CA209067)**



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab

|     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 123 | 82 | 65 | 59 | 50 | 46 | 41 | 18 | 4 | 0 |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|

Nivolumab

|     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 117 | 50 | 43 | 35 | 33 | 29 | 27 | 11 | 3 | 0 |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|

Ipilimumab

|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 113 | 39 | 20 | 15 | 12 | 10 | 4 | 3 | 0 | 0 |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser:63/123), median och 95 % KI: 11,24 (6,93, 23,03).

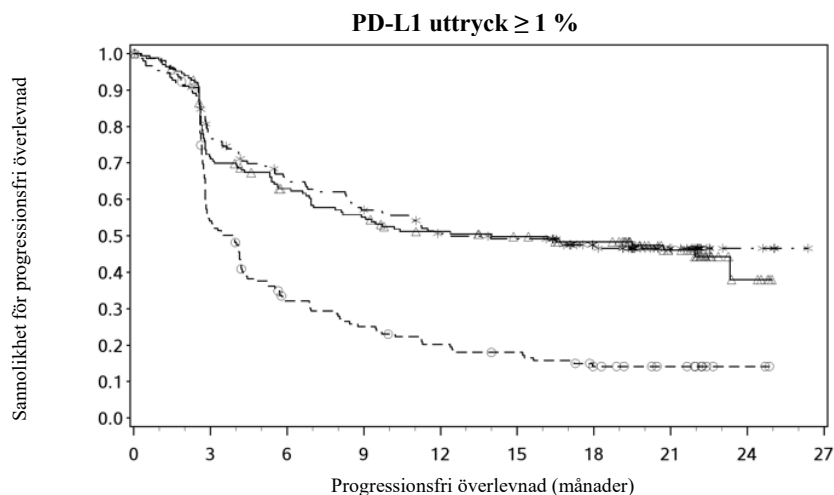
—△— Nivolumab (händelser: 77/117), median och 95 % KI: 2,83 (2,76, 5,13).

---○--- Ipilimumab (händelser: 87/113), median och 95 % KI: 2,79 (2,66, 2,96)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,39 (0,28, 0,54)

Nivolumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,65 (0,48, 0,88)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab - riskkvot: 0,60 (0,43, 0,84)



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab

|     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |
|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 155 | 113 | 92 | 81 | 69 | 66 | 50 | 26 | 4 | 0 |
|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|

Nivolumab

|     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |
|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 171 | 115 | 97 | 85 | 75 | 70 | 64 | 34 | 5 | 0 |
|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|

Ipilimumab

|     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 164 | 83 | 46 | 36 | 28 | 24 | 16 | 10 | 2 | 0 |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 77/155), median och 95 % KI: 12,35 (8,74, ej tillämpbart)

—△— Nivolumab (händelser: 86/171), median och 95 % KI: 14,00 (7,03, ej tillämpbart)

---○--- Ipilimumab (händelser: 129/164), median och 95 % KI: 3,91 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,42 (0,31, 0,55)

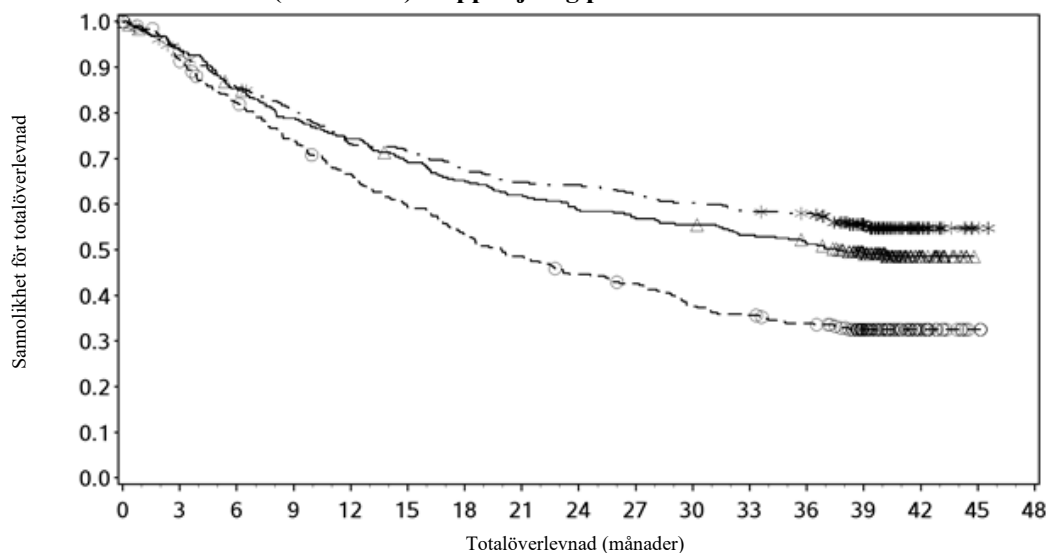
Nivolumab jämfört med ipilimumab - riskkvot: 0,44 (0,34, 0,58)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab - riskkvot: 0,94 (0,69, 1,28)

Den slutliga analysen av totalöverlevnad genomfördes när alla patienter hade en minsta uppföljningstid på 28 månader. Resultat för totalöverlevnad från en ytterligare analys som gjordes vid en minsta uppföljning på 36 månader överensstämmer med ursprungsanalysen. Resultat för totalöverlevnad från denna uppföljningsanalys visas i figur 5 (alla randomiserade patienter), figur 6 (1 % cut-off för PD-L1) och tabell 10 (5 % cut-off för PD-L1).

Analysen av totalöverlevnad justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar. Efterföljande systemisk behandling erhöles av 31,8 % av patienterna i kombinationsarmen, 44,3 % av patienterna i nivolumab monoterapiarmen och 62,2 % av patienterna i ipilimumab-armen. Efterföljande immunterapi (inklusive anti-PD1-behandling, anti-CTLA-4-antikroppar eller andra immunterapier) erhöles av 14,8 % av patienterna i kombinationsarmen, 29,1 % av patienterna i nivolumab monoterapiarmen och 44,1 % av patienterna i ipilimumab-armen.

**Figur 5 Totalöverlevnad (CA209067) - Uppföljning på minst 36 månader**



| Antal patienter i studien |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Nivolumab + ipilimumab    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
| 314                       | 292 | 265 | 247 | 226 | 221 | 209 | 200 | 198 | 192 | 186 | 180 | 177 | 131 | 27 | 3 | 0 |
| Nivolumab                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
| 316                       | 292 | 265 | 244 | 230 | 213 | 201 | 191 | 181 | 175 | 171 | 163 | 156 | 120 | 28 | 0 | 0 |
| Ipilimumab                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
| 315                       | 285 | 253 | 227 | 203 | 181 | 163 | 148 | 135 | 128 | 113 | 107 | 100 | 68  | 20 | 2 | 0 |

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 139/314), median och 95 % KI: ej tillämbart (38,18, ej tillämbart)  
Totalöverlevnadsfrekvens och 95 % KI vid 12 månader: 73 % (68, 78), 24 månader: 64 % (59, 69) och 36 månader: 58 % (52, 63)
- Δ— Nivolumab (händelser: 158/316), median och 95 % KI: 37,59 månader (29,08, ej tillämbart)  
Totalöverlevnadsfrekvens och 95 % KI vid 12 månader: 74 % (69, 79), 24 månader: 59 % (53, 64) och 36 månader: 52 % (46, 57)
- Ipilimumab (händelser: 206/315), median och 95 % KI: 19,94 månader (16,85, 24,61)  
Totalöverlevnadsfrekvens och 95 % KI vid 12 månader: 67 % (61, 72), 24 månader: 45 % (39, 50) och 36 månader: 34 % (29, 39)

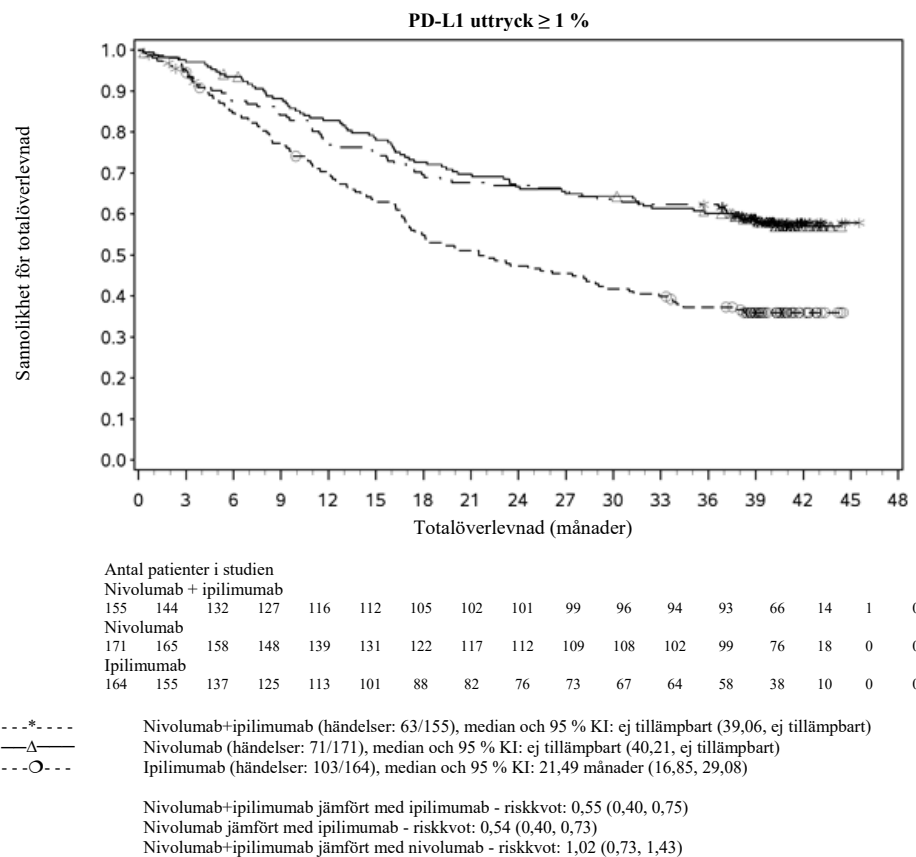
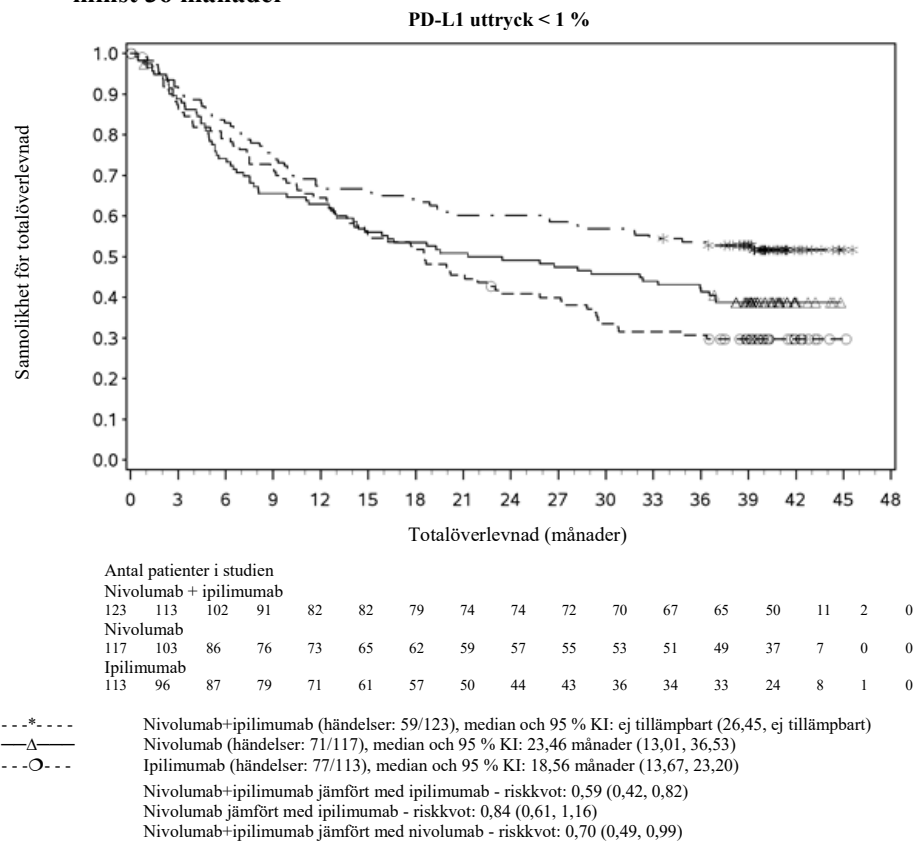
Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab (primäranalys) - riskkvot (95 % KI): 0,55 (0,45, 0,69); p-värde: < 0,0001

Nivolumab jämfört med ipilimumab (primäranalys) - riskkvot (95 % KI): 0,65 (0,53, 0,80); p-värde: < 0,0001

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab (beskrivande analys) - riskkvot (95 % KI): 0,85 (0,68, 1,07)



**Figur 6: Totalöverlevnad utifrån PD-L1 uttryck: 1 % cut-off (CA209067) - Uppföljning på minst 36 månader**



**Tabell 10: Summering av totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck: 5 % cut-off - (CA209067) - Uppföljning på minst 36 månader**

| <b>Tumörens PD-L1-uttryck</b> | <b>n</b> | <b>nivolumab + ipilimumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b> | <b>n</b> | <b>ipilimumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b> | <b>Riskkvot (95 % KI)</b> |
|-------------------------------|----------|--|----------|--|---------------------------|
| <5 %                          | 210      | NR (32,72, NR)   | 202      | 18,40 (13,70, 22,51)                               | 0,56 (0,43, 0,72)         |
| ≥5 %                          | 68       | NR (39,06, NR)   | 75       | 28,88(18,10, NR)                                   | 0,59 (0,36, 0,97)         |
|                               |          | <b>nivolumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b>              |          | <b>ipilimumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b> | <b>Riskkvot (95 % KI)</b> |
| <5 %                          | 208      | 35,94 (23,06, NR)  | 202      | 18,40 (13,70, 22,51)                               | 0,68 (0,53, 0,87)         |
| ≥5 %                          | 80       | NR (35,75, NR)   | 75       | 28,88 (18,10, NR)                                  | 0,60 (0,38, 0,95)         |
|                               |          | <b>nivolumab + ipilimumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b> |          | <b>nivolumab median totalöverlevnad (95 % KI)</b>  | <b>Riskkvot (95 % KI)</b> |
| <5 %                          | 210      | NR (32,72, NR)   | 208      | 35,94 (23,06, NR)                                  | 0,82 (0,62, 1,08)         |
| ≥5 %                          | 68       | NR (39,06, NR)   | 80       | NR (35,75, NR)                                     | 0,99 (0,59, 1,67)         |

NR = not reached (ej uppnådd)

Minsta uppföljningstid för analys av objektiv responsfrekvens (ORR) var 28 månader. Resultaten summeras i tabell 11.

**Tabell 11: Objektiv respons (CA209067)**

|   | <b>nivolumab +<br/>ipilimumab<br/>(n = 314)</b>      | <b>nivolumab<br/>(n = 316)</b>             | <b>ipilimumab<br/>(n = 315)</b>            |
|---|--|--|--|
| <b>Objektiv respons</b>   | 185 (59 %)   | 141 (45 %)                                 | 60 (19 %)                                  |
| (95 % KI)   | 53,3, 64,4)  | 39,1, 50,3)                                | 14,9, 23,8)                                |
| Oddsquot (jämfört med<br>ipilimumab)                            | 6,50   | 3,54                                       |  |
| (99,5 % KI)   | (3,81, 11,08)  | (2,10, 5,95)                               |  |
| Komplett respons (CR)   | 54 (17 %)  | 47 (15 %)                                  | 14 (4 %)                                   |
| Partiell respons (PR)   | 131 (42 %)   | 94 (30 %)                                  | 46 (15 %)                                  |
| Stabil sjukdom (SD)   | 36 (12 %)  | 31 (10 %)                                  | 67 (21 %)                                  |
| <b>Varaktighet av respons</b>                                   |  |  |  |
| Median (intervall), månader                                     | Not reached<br>(0 <sup>+</sup> - 33,3 <sup>+</sup> ) | 31,1 (0 <sup>+</sup> - 32,3 <sup>+</sup> ) | 18,2 (0 <sup>+</sup> - 31,5 <sup>+</sup> ) |
| Andel ≥ 12 månader  | 64 %   | 70 %                                       | 53 %                                       |
| Andel ≥ 24 månader  | 50 %   | 49 %                                       | 32 %                                       |
| <b>Objektiv responsfrekvens (95 % KI) av PD-L1-tumöruttryck</b> |  |  |  |
| <5 %  | 56 % (49,2, 63,0)<br>n = 210                         | 42 % (35,5, 49,3)<br>n = 208               | 18 % (12,8, 23,8)<br>n = 202               |
| ≥ 5%  | 74 % (61,4, 83,5)<br>n = 68                          | 59 % (47,2, 69,6)<br>n = 80                | 21% (12,7, 32,3)<br>n = 75                 |
| <1%   | 55 % (45,2, 63,5)<br>n = 123                         | 35 % (26,5, 44,4)<br>n = 117               | 19 % (11,9, 27,0)<br>n = 113               |
| ≥ 1%  | 65 % (57,1, 72,6)<br>n = 155                         | 55 % (47,2, 62,6)<br>n = 171               | 19 % (13,2, 25,7)<br>n = 164               |

“+” Anger att observationen är censurerad.

Båda studiearmarna med nivolumab visade en signifikant fördel för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad samt högre objektiv responsfrekvens jämfört med ipilimumab. De observerade resultaten för progressionsfri överlevnad vid 18 månaders uppföljning samt objektiv responsfrekvens och totalöverlevnad vid 28 månaders uppföljning visades genomgående i alla undergrupper av patienter inklusive ECOG performance-status, BRAF-status, M-stadium, ålder, tidigare hjärnmetastaser och LDH-status vid studiestart. Dessa resultat bibehölls även när resultaten för totalöverlevnad med minst 36 månaders uppföljning blev tillgängliga.

Bland de 128 patienterna för vilka kombinationen av ipilimumab och nivolumab sattes ut på grund av biverkningar var medianvärdet för progressionsfri överlevnad 16,7 månader (95 % KI: 10,2, ej tillämbart) efter 18 månaders uppföljning. Vid 28 månaders uppföljning av de 131 patienter där kombinationen sattes ut på grund av biverkningar var den totala responsfrekvensen 71 % (93/131) varav 20 % (19/128) uppnådde komplett respons medan mediantiden för totalöverlevnad inte hade uppnåtts.

Båda studiearmarna med nivolumab visade högre objektiva responsfrekvenser än ipilimumab oavsett uttrycksnivåer av PD-L1. De objektiva responsfrekvenserna var högre för kombinationen av nivolumab och ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi för samtliga nivåer av tumöruttryck av PD-L1 (tabell 11) efter 28 månaders uppföljning, där komplett respons utgjorde den bästa responsen (BOR) och korrelerade till en bättre överlevnad.

För patienter med ett tumöruttryck av PD-L1 på ≥ 5 % uppnåddes inte mediantiden för varaktighet av responsen efter 28 månaders uppföljning i kombinationsarmen (intervall: 0+-31,6+), i nivolumab monoterapiarmen (intervall: 2,8-30,6+), eller i ipilimumab-armen (intervall: 1,4-30,6+). Vid ett tumöruttryck av PD-L1 på < 5 % uppnåddes inte mediantiden för varaktighet av responsen i

kombinationsarmen (intervall: 0<sup>+</sup>-33,3<sup>+</sup>) och i nivolumab monoterapiarmen (intervall: 0<sup>+</sup>-32,3<sup>+</sup>), men var 18,2 månader (intervall: 0,0<sup>+</sup>-31,5<sup>+</sup>) i ipilimumab monoterapiarmen.

Inget tydligt cut-off-värde för PD-L1-uttryck kan fastställas med tillförlitlighet, med avseende på relevanta effektmått för tumörrespons och progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Resultat från exploratoriska multivariatanalyser identifierade patient- och tumörkaraktäristika (ECOG performance-status, M-stadium, utgångsvärde för LDH, BRAF-mutationsstatus, PD-L1-status och kön) vilka kan bidra till överlevnadsresultatet.

*Effekt med avseende på BRAF-status:* Efter 18 månaders uppföljning, hade patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp som randomiserades till ipilimumab i kombination med nivolumab ett medianvärde för progressionsfri överlevnad på 15,5 månader (95 % KI: 8,0, ej tillämbart) respektive 11,3 månader (95 % KI: 8,3, 22,2), medan de i nivolumab monoterapiarmen hade ett medianvärde för progressionsfri överlevnad (PFS) på 5,6 månader (95 % KI: 2,8, 9,3) respektive 7,1 månader (95 % KI: 4,9, 14,3). Efter 28 månaders uppföljning, hade patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp, som randomiserades till ipilimumab i kombination med nivolumab, en objektiv responsfrekvens på 67,6 % (95 % KI: 57,7, 76,6, n = 102) respektive 54,7 % (95 % KI: 47,8, 61,5; n = 212) medan de som randomiserades till nivolumab monoterapiarmen hade en objektiv responsfrekvens på 36,7 % (95 % KI: 27,2, 47,1; n = 98) respektive 48,2 % (95 % KI: 41,4, 55,0; n = 218). Efter 28 månaders uppföljning hade mediantiden för totalöverlevnad inte uppnåtts i någon av de nivolumab-innehållande armarna, oavsett BRAF-status. Riskkvoten för totalöverlevnad för ipilimumab i kombination med nivolumab jämfört med nivolumab som monoterapi var 0,71 (95 % KI: 0,45, 1,13) för BRAF[V600]-mutation-positiva patienter och 0,97 (95 % KI: 0,74, 1,28) för BRAF-vildtypspatienter.

#### Randomiserad fas 2-studie med ipilimumab i kombination med nivolumab och ipilimumab (CA209069)

Studie CA209069 var en randomiserad, dubbelblind fas 2-studie för att jämföra kombinationen av nivolumab och ipilimumab med endast ipilimumab hos 142 patienter med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom med liknande inklusionskriterier som studie CA209067 och den primära analysen av patienter med melanom av BRAF-vildtyp (77 % av patienterna). Prövarbedömd objektiv responsfrekvens var 61 % (95 % KI: 48,9, 72,4) i kombinationsarmen (n = 72) jämfört med 11 % (95 % KI: 3,0, 25,4) för ipilimumab-armen (n = 37). Den uppskattade totalöverlevnaden vid 2 och 3 år var 68 % (95 % KI: 56, 78) respektive 61 % (95 % KI: 49, 71) för kombinationen (n = 73) och 53 % (95 % KI: 36, 68) respektive 44 % (95 % KI: 28, 60) för ipilimumab (n = 37).

#### Njurcellscancer (RCC)

##### Randomiserad fas 3 studie med ipilimumab i kombination med nivolumab jämfört med sunitinib (CA209214)

Säkerhet och effekt för ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg för behandling av avancerad/metastaserande njurcellscancer utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3 studie (CA209214). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med tidigare obehandlad, avancerad eller metastaserande, njurcellscancer med en klarcellig komponent. Populationen för det primära effektmåttet inkluderade patienter med intermediär/dålig prognos med minst 1 eller fler av 6 prognostiska faktorer enligt IMDC kriterier (International Metastatic RCC Database Consortium) (mindre än ett år från tidpunkten för initial diagnos av njurcellscarcinom till randomisering, ett värde på Karnofskys skattningsskala < 80 %, hemoglobin lägre än lägsta gränsen för normal, korrigerat kalcium högre än 10 mg/dl, blodplättar och absolut neutrofilantal högre än den övre gränsen för normalt). Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med ett värde på Karnofskys skattningsskala < 70 % och patienter med tidigare eller samtidigt förekommande hjärnmetastas, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från studien. Patienter stratifierades med avseende på IMDS prognostisk status och region.

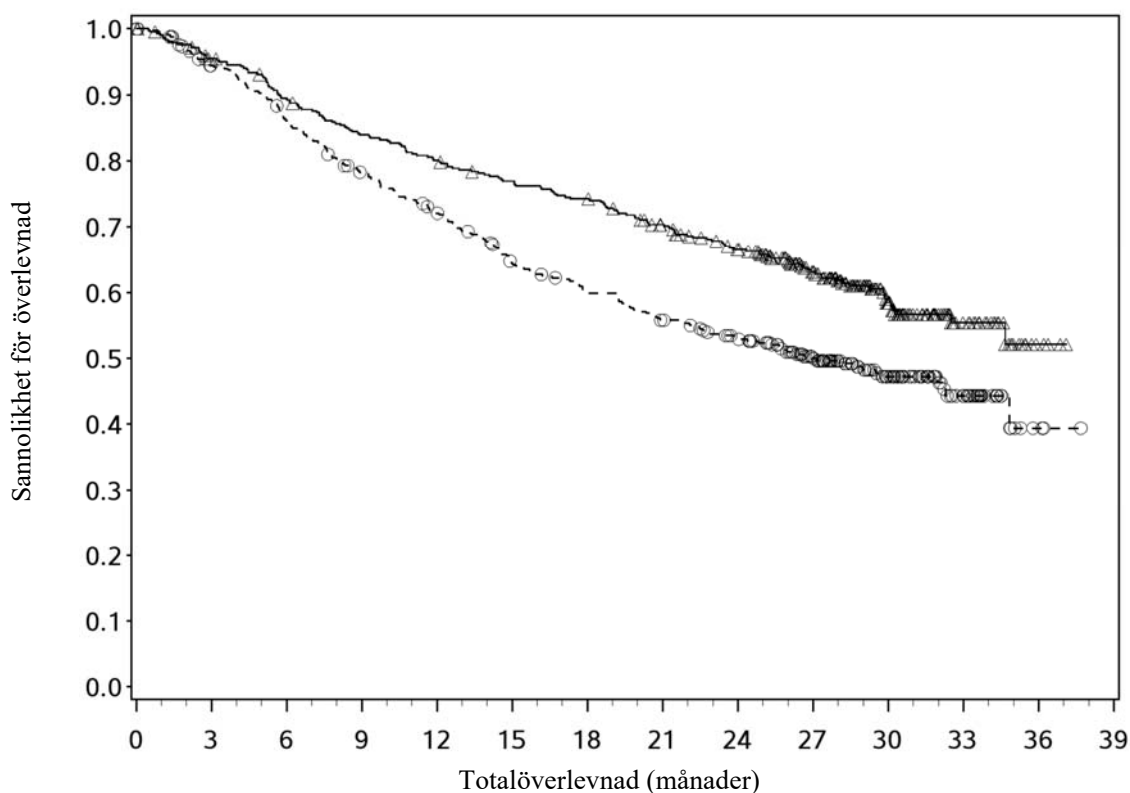
Totalt 1096 patienter randomiserades i studien, varav 847 patienter med intermediär/dålig prognos och de fick antingen ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administrerad intravenöst under 30 minuter i

kombination med nivolumab 3 mg/kg administrerad intravenöst under 60 minuter var tredje vecka i 4 doser följt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg varannan vecka eller sunitinib 50 mg dagligen (n = 422), administrerad oralt under 4 veckor följt av 2 veckors avbrott vid varje cykel. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. De första tumörutvärderingarna gjordes 12 veckor efter randomisering och fortsatte var 6:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka tills sjukdomsprogress eller utsättande av behandling, beroende på vilket som inträffade sist. Behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST, version 1.1, tilläts om prövaren bedömde att patienten tolererade behandlingen och hade en klinisk nytta av studieläkemedlet. Primärt effektmått var totalöverlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR (Blinded Independent Central Review) hos patienter med intermediär/dålig prognos.

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 61 år (intervall: 21-85) med 38 %  $\geq$  65 år och 8 %  $\geq$  75 år. Majoriteten av patienterna var män (73 %) och vita (87 %) och 31 % respektive 69 % av patienterna hade vid studiestart ett värde på Karnofskys skattningsskala på 70 till 80 % respektive 90 till 100 %. Mediantiden från initial diagnos till randomisering var 0,4 år hos både gruppen med ipilimumab 1 mg/kg i kombination med nivolumab 3 mg/kg och med sunitinib. Medianlängden för behandlingen var 7,9 månader (intervall: 1 dag-21,4<sup>+</sup> månader) hos ipilimumab med nivolumabbehandlade patienter och 7,8 månader (intervall: 1 dag-20,2<sup>+</sup> månader) hos sunitinibbehandlade patienter. Behandlingen med ipilimumab och nivolumab fortsatte efter progression hos 29 % av patienterna.

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (med en minsta uppföljningstid på 24 månader) hos patienter med intermediär/dålig prognos visas i figur 7.

**Figur 7: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med intermediär/dålig prognos(CA209214)**



Antal patienter i studien

|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| 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 (händelser: 166/425), median och 95,0 % KI: NA (32,49, NA)

--○-- Sunitinib (händelser: 209/422), median och 95,0 % KI: 26,97 (22,08, 34,83)

Hos patienter med intermediär/dålig prognos sågs fördelen i totalöverlevnad hos ipilimumab i kombination med nivolumab jämfört med sunitinib oavsett PD-L1 tumöruttryck. Totalöverlevnad (median) vid PD-L1 tumöruttryck  $\geq 1$  % uppnåddes inte för ipilimumab i kombination med nivolumab och var 19,61 månader i sunitinibarmen (riskkvot = 0,52; 95 % KI: 0,34, 0,78). För PD-L1 tumöruttryck  $< 1$  % var totalöverlevnad (median) 34,7 månader för ipilimumab i kombination med nivolumab och 32,2 månader för sunitinibarmen (riskkvot = 0,70; 95 % KI: 0,54, 0,92).

CA209214 randomiserade också 249 patienter med god prognos enligt IMDC kriterierna till nivolumab plus ipilimumab (n = 125) eller till sunitinib (n = 124). Dessa patienter utvärderades inte som en del av den primära effektpopulationen. Totalöverlevnaden hos patienter med god prognos som fick nivolumab plus ipilimumab jämfört med sunitinib hade en riskkvot på 1,13 (95 % KI: 0,64, 1,99; p = 0,6710).

Det finns inga data om användningen av ipilimumab i kombination med nivolumab hos patienter med icke-klarcellig histologi vid första linjens njurcellscancer.

Effektresultaten för patienter med intermediär/dålig prognos visas i tabell 12.

**Tabell 12: Effekresultat hos patienter med intermediär/dålig prognos (CA209214)**

|   | <b>nivolumab + ipilimumab<br/>(n = 425)</b> |                  | <b>sunitinib<br/>(n = 422)</b>               |
|---|---|------------------|--|
| <b>Totalöverlevnad</b>                                  |   |                  |  |
| Händelser   | 140 (33 %)                                  |                  | 188 (45 %)                                   |
| Riskkvot <sup>a</sup>                                   |   | 0,63             |  |
| 99,8 % KI   |   | (0,44, 0,89)     |  |
| p-värde <sup>b, c</sup>                                 |   | < 0,0001         |  |
| Medianvärde (95 % KI)                                   | NE (28,2, NE)                               |                  | 25,9 (22,1, NE)                              |
| Frekvens (95 % KI)                                      |   |                  |  |
| Vid 6 månader   | 89,5 (86,1, 92,1)                           |                  | 86,2 (82,4, 89,1)                            |
| Vid 12 månader  | 80,1 (75,9, 83,6)                           |                  | 72,1 (67,4, 76,2)                            |
| <b>Progressionsfri överlevnad</b>                       |   |                  |  |
| Händelser   | 228 (53,6 %)                                |                  | 228 (54,0 %)                                 |
| Riskkvot <sup>a</sup>                                   |   | 0,82             |  |
| 99,1 % KI   |   | (0,64, 1,05)     |  |
| p-värde <sup>b, h</sup>                                 |   | 0,0331           |  |
| Medianvärde (95 % KI)                                   | 11,6 (8,71, 15,51)                          |                  | 8,4 (7,03, 10,81)                            |
| <b>Bekräftad objektiv respons (BICR)</b>                |   |                  |  |
|   | 177 (41,6 %)                                |                  | 112 (26,5 %)                                 |
| (95 % KI)   | 36,9, 46,5)                                 |                  | (22,4, 31,0)                                 |
| Skillnader i responsfrekvens (95 % KI) <sup>d</sup>     |   | 16,0 (9,8, 22,2) |  |
| p-värde <sup>e, f</sup>                                 |   | < 0,0001         |  |
| Komplett respons (CR)                                   | 40 (9,4 %)                                  |                  | 5 (1,2 %)                                    |
| Partiell respons (PR)                                   | 137 (32,2 %)                                |                  | 107 (25,4 %)                                 |
| Stabil sjukdom (SD)                                     | 133 (31,3 %)                                |                  | 188 (44,5 %)                                 |
| <b>Varaktighet av respons (medianvärde)<sup>g</sup></b> |   |                  |  |
| Månader (intervall)                                     | NE (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )   |                  | 18,17 (1,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> ) |
| <b>Tid till respons (medianvärde)</b>                   |   |                  |  |
| Månader (intervall)                                     | 2,8 (0,9-11,3)                              |                  | 3,0 (0,6-15,0)                               |

<sup>a</sup> Baserad på en stratifierad proportionell riskmodell.

<sup>b</sup> Baserad på ett stratifierat log-rank test.

<sup>c</sup> p-värde är jämfört mot alfa 0,002 för att uppnå statistisk signifikans.

<sup>d</sup> Stratajusterad skillnad.

<sup>e</sup> Baserad på stratifierat DerSimonian-Laird test.

<sup>f</sup> p-värde är jämfört mot alfa 0,001 för att uppnå statistisk signifikans.

<sup>g</sup> Beräknat med Kaplan-Meier metoden.

<sup>h</sup> p-värde är jämfört mot alfa 0,009 för att uppnå statistisk signifikans.

“+” anger en censurerad observation.

NE = icke uppskattningsbar (non-estimable)

En uppdaterad analys av totalöverlevnad utfördes när alla patienter hade en minsta uppföljningstid på 24 månader (se figur 7). Vid tidpunkten för denna analys var riskkvoten 0,66; (99,8 % KI 0,48-0,91) med 166/425 händelser i kombinationsarmen och 209/422 händelser i sunitinib-armen. Vid 18 månader var frekvensen för totalöverlevnad 74,3 (95 % KI 69,8-78,2) för ipilimumab i kombination med nivolumab och 59,9 (95 % KI 54,9-64,5) för sunitinib. Vid 24 månader var frekvensen för totalöverlevnad 66,5 (95 % KI 61,8-70,9) för ipilimumab i kombination med nivolumab och 52,9 (95 % KI 47,9-57,7) för sunitinib.

Patienter  $\geq 75$  år utgjorde 8 % av alla patienter med intermediär/dålig prognos i CA209214, och kombinationen av ipilimumab och nivolumab visade numeriskt mindre effekt på totalöverlevnad (riskkvot 0,97, 95 % KI: 0,48, 1,95) i denna subgrupp jämfört med den totala populationen. På grund av subgruppens ringa storlek kan inga slutgiltiga slutsatser dras av dessa resultat.

### Pediatrik population

Studie CA184070 var en multi-center, fas 1, öppen, dos-eskaleringsstudie med ipilimumab hos pediatrika patienter  $\geq 1$  år till  $\leq 21$  år med mätbara/utvärderbara, ej behandlingsbara, recidiverande eller refraktära solida maligna tumörer utan ett botande alternativ med standardbehandling. I studien enrullades 13 patienter  $< 12$  år och 20 patienter  $\geq 12$  år. Ipilimumab administrerades var tredje vecka i 4 doser och därefter var 12:e vecka i frånvaro av dosbegränsande toxicitet (DLT) och sjukdomsprogression. De primära effektmåten var säkerhet och farmakokinetik (PK). Till patienter 12 år och äldre med avancerat melanom administrerades ipilimumab 5 mg/kg till tre patienter och ipilimumab 10 mg/kg till två patienter. Stabil sjukdom uppnåddes hos två patienter vid ipilimumabdosen 5 mg/kg, en med en varaktighet av  $> 22$  månader.

Studie CA184178 var en icke-randomiserad, multicenter, öppen fas 2-studie, hos ungdomar 12 till  $< 18$  år med tidigare behandlat eller obehandlat, icke-resektabelt stadium III eller stadium IV malignt melanom. Ipilimumab administrerades var tredje vecka i 4 doser. Det primära effektmåttet var 1-års överlevnad. Sekundära effektmått med bästa totala svarsfrekvensen (best overall response rate, BORR), stabil sjukdom (stable disease, SD), sjukdomskontrollfrekvens, (disease control rate, DCR) och progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) baserades på mWHO-kriterier och bestämdes av prövarns bedömning. Totalöverlevnad (overall survival, OS) utvärderades också. Tumörutvärdering utfördes vid vecka 12. Alla patienter följdes upp under minst 1 år. Ipilimumab 3 mg/kg administrerades till fyra patienter och ipilimumab 10 mg/kg administrerades till åtta patienter. De flesta patienterna var män (58 %) och vita (92 %). Medianåldern var 15 år. Stabil sjukdom uppnåddes under 260 dagar hos en patient på ipilimumab 3 mg/kg och under cirka 14 månader hos en patient på ipilimumab 10 mg/kg. Två patienter behandlade med ipilimumab 10 mg/kg uppvisade partiella svar, varav ett varaktigt svar i mer än ett år. Ytterligare effektresultat presenteras i tabell 13.

|                                   | Ipilimumab 3 mg/kg<br>N = 4 | Ipilimumab 10 mg/kg<br>N = 8 |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 1-års OS (%) (95 % KI)            | 75 % (12,8, 96,1)           | 62,5 % (22,9, 86,1)          |
| BORR (%) (95 % KI)                | 0 % (0, 60,2)               | 25 % (3,2, 65,1)             |
| SD (n/N) <sup>a</sup>             | 1/4                         | 1/8                          |
| DCR (%) (95 % KI)                 | 25 % (0,6, 80,6)            | 37,5 % (8,5, 75,5)           |
| Median PFS (månader)<br>(95 % KI) | 2,6 (2,3, 8,5)              | 2,9 (0,7, NE <sup>a</sup> )  |
| Median OS (månader) (95 % KI)     | 18,2 (8,9, 18,2)            | Ej uppnådd (5,2, NE)         |

<sup>a</sup> NE = ej uppskattningsbar (not estimable)

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ipilimumab studerades hos 785 patienter med avancerat melanom som fick induktionsdoser från 0,3-10 mg/kg administrerat en gång var 3:e vecka i totalt 4 doseringsomgångar.  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  och AUC för ipilimumab befanns vara dosproportionella inom det undersökta dosintervall. Efter upprepad dosering med ipilimumab var 3:e vecka, varierade clearance inte med tiden och minimal systemisk ackumulering visades tydligt (ackumuleringsindex 1,5 gånger eller mindre). Steady-state för ipilimumab nåddes efter den tredje dosen. Genom populationsfarmakokinetiska analyser erhöles följande medeltal (procentuell variationskoefficient) för ipilimumab: terminal halveringstid på 15,4 dagar (34,4 %); systemisk clearance på 16,8 ml/timme (38,1 %) och en distributionsvolym vid steady-state på 7,47 l (10,1 %). Medelvärdet (procentuell variationskoefficient) för ipilimumab  $C_{min}$  vid steady-state, med en 3 mg/kg induktionsbehandling, var 19,4  $\mu\text{g/ml}$  (74,6 %).

Clearance för ipilimumab ökade med ökande kroppsvikt och med ökat LDH vid behandlingsstart, men ingen dosjustering behövs vid förhöjt LDH eller ökad kroppsvikt vid administrering baserat på mg/kg.



Clearance påverkades inte av ålder (intervall 23-88 år), kön, samtidig användning av budesonid eller dakarbazin, allmäntillstånd, HLA-A2\*0201 status, lätt nedsatt leverfunktion, nedsatt njurfunktion, immunogenisitet och tidigare anticancerbehandling. Effekt med avseende på etnicitet undersöktes inte eftersom det inte fanns tillräckliga data på etniska grupper som inte var kaukasier. Inga kontrollerade studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken för ipilimumab i den pediatrika populationen eller i patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Vid en exponering-responsanalys på 497 patienter med avancerat melanom, var totalöverlevnaden oberoende av tidigare systemisk anticancerbehandling och ökade med högre plasmakoncentrationer av ipilimumab C<sub>minss</sub>.

*YERVOY i kombination med nivolumab:* När ipilimumab 3 mg/kg administrerades i kombination med nivolumab 1 mg/kg, påverkade inte nivolumab clearance av ipilimumab.

Vid administrering av kombinationsbehandlingen, påverkade inte anti-ipilimumab-antikroppar clearance för ipilimumab.

*YERVOY i kombination med nivolumab:* När ipilimumab 1 mg/kg administrerades i kombination med nivolumab 3 mg/kg, minskade clearance för ipilimumab med 1,5 % och clearance för nivolumab ökade med 1 % vilket inte ansågs vara kliniskt relevant. När ipilimumab 3 mg/kg administrerades i kombination med nivolumab 1 mg/kg, ökade clearance för ipilimumab med 9 % och clearance för nivolumab ökade med 29 % vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

Vid administrering i kombination med nivolumab ökade clearance för ipilimumab med 5,7 % i närvaro av antikroppar mot ipilimumab och för nivolumab ökade clearance med 20 % i närvaro av antikroppar mot nivolumab. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt relevanta.

#### Nedsatt njurfunktion

Analys av populationsfarmakokinetiska data från kliniska studier på patienter med metastaserande melanom visade att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkade clearance för ipilimumab. Kliniska och farmakokinetiska data för patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsade och möjligt behov av att dosjustera kan inte fastställas.

#### Nedsatt leverfunktion

Analys av populationsfarmakokinetiska data från kliniska studier på patienter med metastaserande melanom visade att lätt till måttligt nedsatt leverfunktion inte påverkade clearance för ipilimumab. Kliniska och farmakokinetiska data hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och möjligt behov av att dosjustera kan inte fastställas. Inga patienter med existerande svårt nedsatt leverfunktion kunde identifieras i de kliniska studierna.

#### Pediatrik population

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys av tillgängliga sammanslagna data från 565 patienter från 4 vuxenstudier i fas-2 (N = 521) och 2 pediatrika studier (N = 44) ökade clearance av ipilimumab vid högre kroppsvikt vid behandlingsstart. Ålder (2-87 år) hade ingen kliniskt viktig effekt på clearance av ipilimumab. Uppskattat medelvärde för geometriskt clearance (CL) är 8,72 ml/h hos ungdomar i åldrarna  $\geq 12$  till  $< 18$  år. Exponering hos ungdomar är jämförbar med den hos vuxna som får samma mg/kg dos. Baserat på simuleringen hos vuxna och barn uppnås jämförbar exponering hos vuxna och barn vid rekommenderad dos på 3 mg/kg var tredje vecka.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxikologiska studier med upprepad intravenös dosering till apor, tolererades ipilimumab generellt sett väl. Immunmedierade biverkningar observerades sällan (~3 %) och inkluderade kolit (som resulterade i ett fall med dödlig utgång), dermatit och infusionsreaktion (troligtvis på grund av akut

cytokinfrisättning efter en snabb injektionshastighet). En minskning av vikten av sköldkörteln och testiklarna observerades i en studie utan medföljande histopatologiska fynd. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Effekterna av ipilimumab på prenatal och postnatal utveckling undersöktes i en studie på cynomolgusapor. Dräktiga apor fick ipilimumab var 3:e vecka från organogenesens början, i den första trimestern, fram till förlossningen. Exponeringsgraden (AUC) var antingen jämförbar med, eller högre än det som motsvarar en klinisk dos på 3 mg/kg ipilimumab. Inga behandlingsrelaterade biverkningar på reproduktionen observerades under dräktighetens första två trimestrar. Under den tredje trimestern uppvisade båda ipilimumab-grupperna en högre incidens av missfall, dödfödselar, prematur födsel (med tillhörande låg födelsevikt) och spädbarnsdöd, jämfört med djuren i kontrollgruppen. Dessa fynd var dosberoende. Dessutom upptäcktes externa eller visceral urogenitala missbildningar hos två nyfödda ungar som exponerats för ipilimumab *in utero*. En nyfödd hona hade ensidig renal agenesi av vänster njure och urinledare, och en nyfödd hane hade opererorat urinrör med tillhörande urinvägsobstruktion och subkutant skrotalt ödem. Sambandet mellan dessa missbildningar och behandlingen är oklart.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

Natriumklorid

Mannitol (E421)

Pentetsyra (dietylentriaminpentättisyra, DTPA)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (pH-justerare)

Saltsyra (pH-justerare)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

Öppnad injektionsflaska

3 år

Efter öppnande

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande eller spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

### Beräkning av dosen:

Ipilimumab som monoterapi eller ipilimumab i kombination med nivolumab:

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

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

### Beredning av infusionslösning:

Sörj för att aseptiska förhållanden råder vid beredning av infusionslösningen.

YERVOY kan användas för intravenös administrering antingen:

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

### STEG 1

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

### STEG 2

- Överför koncentratet till en steril, lufttom glasflaska eller i-intravenös påse (PVC eller PVC-fri).
- Om det är relevant, späd med den volym som behövs av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. För att underlätta förberedelsen kan koncentratet även överföras direkt till en förfylld påse innehållande lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. Blanda infusionslösningen försiktigt genom att rotera manuellt.

#### Administrering:

Infusionslösningen med YERVOY får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Administrera YERVOY-infusionen intravenöst under 30 eller 90 minuter, beroende på dosen.

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

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

Infusionslösningen med YERVOY är kompatibel med:

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/698/001-002

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2011

Datum för förnyat godkännande: 21 april 2016

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN  
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE  
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH  
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska försäkra sig om att följande information tillhandahålls till alla läkare som förväntas förskriva YERVOY:

- Hanteringsguide för biverkningar för hälso- och sjukvårdspersonal
- Broschyr till patienter inklusive patientkort

Huvudinnehåll i hanteringsguiden för biverkningar för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Kort introduktion av ipilimumab (och syftet med hanteringsguiden).
- Lista över viktiga immunrelaterade biverkningar och deras symtom som finns beskrivna i avsnitt 4.4 i produktresumén (SPC):
  - Inflammation i magtarmkanalen, såsom kolit som kan leda till tarmperforation
  - Inflammation i levern, såsom hepatit som kan leda till leversvikt
  - Inflammation i huden som kan leda till svåra hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys)
  - Inflammation i nevrerna som kan leda till neuropati
  - Inflammation i det endokrina systemet, såsom binjuren, hypofysen eller tyroidea
  - Inflammation i ögonen
  - Andra immunrelaterade biverkningar (t.ex. pneumonit, glomerulonefrit, multiorgansvikt m.fl.)
  - Svåra infusionsreaktioner
- Information om att ipilimumab kan orsaka allvarliga biverkningar på många ställen i kroppen, och att dessa kan vara dödliga och kräver tidig behandling, som finns beskrivet i riktlinjerna för hantering av immunrelaterade biverkningar i avsnitt 4.4 i produktresumén.
- Vikten av att utvärdera levervärden och TSH och tecken/symtom på immunrelaterade biverkningar före varje behandling.
- Uppföljning av patienter på grund av sent uppkomna immunrelaterade biverkningar (månader efter behandling)
- Påminnelse om att dela ut patientbroschyren och att utbilda patienter/vårdgivare i symtom på immunrelaterade biverkningar och vikten av att omedelbart rapportera dessa till läkaren.

Huvudinnehåll i broschyr till patienter och patientkort:

- Kort introduktion av ipilimumab och syftet med denna patientbroschyr.
- Information om att ipilimumab kan orsaka allvarliga biverkningar i många olika delar av kroppen och att dessa kan vara dödliga och att åtgärd omedelbart ska vidtas.
- Uppmaning om att innan behandlingen informera läkaren om alla sjukdomstillstånd
- Beskrivning av huvudsymtom på immunrelaterade biverkningar och vikten av att omedelbart informera behandlande läkare om symtom uppkommer, består eller förvärras.
  - Gastrointestinala: diarré, blod i avföringen, magsmärtor, illamående eller kräkningar
  - Lever: guldfärgning av hud och ögonvitor
  - Hud: utslag, blåsor och/eller flagande hud, munsår
  - Ögon: dimsyn, synförändringar, ögonsmärta,
  - Allmänt: feber, huvudvärk, trötthetskänsla, yrsel eller svimning, mörk urin, blödningar, svaghet, domningar i ben, armar eller ansikte, beteendeförändringar såsom minskad sexlust, retbarhet eller glömska
- Vikten av att inte själv försöka behandla några symtom utan att först diskutera med hälso- och sjukvårdspersonal.
- Plats för webb-länk till bipacksedeln på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida.

- Vikten av att alltid ha med sig det löstagbara patientkortet och att visa upp det vid alla besök inom hälso- och sjukvården som inte är hos behandlande läkare (t.ex. inom akutsjukvården). Kortet påminner om viktiga symtom som omedelbart behöver rapporteras till läkare/sjuksköterska. Det innehåller också uppmaningar att skriva ner kontaktuppgifter till läkaren och att uppmärksamma andra läkare om att patienten behandlas med ipilimumab.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utformningen och innehållet i det ovan nämnda materialet innan lansering i medlemslandet.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning  | Due date          |
|--|-------------------|
| Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare tydliggöra ipilimumabs bidrag till effekt och toxicitet vid kombinationen nivolumab och ipilimumab, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten från en randomiserad klinisk studie som jämför effekt och säkerhet hos kombinationen nivolumab och ipilimumab jämfört med nivolumab i monoterapi hos patienter med tidigare obehandlad avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos och lämpligt nivåspektrum av PD-L1 uttryck. Denna studie ska genomföras enligt ett överenskommet protokoll. | 30 september 2021 |



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

YERVOY 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ipilimumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml koncentrat innehåller 5 mg ipilimumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 50 mg ipilimumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 200 mg ipilimumab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Tris-hydroklorid, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

YERVOY 5 mg/ml sterilt koncentrat  
ipilimumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml koncentrat innehåller 5 mg ipilimumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 50 mg ipilimumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 200 mg ipilimumab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Tris-hydroklorid, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Sterilt koncentrat

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till användaren

### YERVOY 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ipilimumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad YERVOY är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder YERVOY
3. Hur du använder YERVOY
4. Eventuella biverkningar
5. Hur YERVOY ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad YERVOY är och vad det används för**

YERVOY innehåller den aktiva substansen ipilimumab, ett protein som, genom dina immunceller, hjälper ditt immunsystem att attackera och förstöra cancerceller.

Ipilimumab ensamt används för att behandla framskridet melanom (en typ av hudcancer) hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.

Ipilimumab i kombination med nivolumab används för att behandla

- framskridet melanom (en typ av hudcancer) hos vuxna.
- framskriden njurcellscancer (avancerad njurcancer) hos vuxna

YERVOY kan ges i kombination med nivolumab. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för det läkemedlet. Diskutera med din läkare om du har frågor om nivolumab.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder YERVOY**

**Du ska inte ges YERVOY**

- om du är **allergisk** mot ipilimumab eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). **Tala med din läkare** om du är osäker.

**Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare innan du använder YERVOY då det kan orsaka:

- **Problem med ditt hjärta** såsom förändringar i hjärtrytm, hjärtfrekvens eller onormal hjärtrytm.
- **inflammation i tarmarna (kolit)** som kan förvärras till blödningar eller hål i tarmväggen. Tecken och symtom på kolit kan inkludera diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), fler tarmtömningar än normalt, blod i avföringen eller mörkfärgad avföring, smärta eller ömhet i magtrakten.
- **problem med dina lungor** som andningssvårigheter eller hosta. Detta kan vara tecken på inflammation i lungorna (pneumonit eller interstitiell lungsjukdom).

- **inflammation i levern (hepatit)** som kan leda till leversvikt. Tecken och symtom på hepatit kan inkludera gulfärgning av ögon eller hud (gulsot), smärta på höger sida i magtrakten, trötthet.
- **inflammation i huden** som kan leda till svåra hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom och läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)). Tecken och symtom på svåra hudreaktioner kan inkludera hudutslag med eller utan klåda, flagnande hud, torr hud, feber, trötthet, svullnad i ansiktet eller lymfkörtlarna, ökat antal eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) och effekter på lever, njurar eller lungor. Observera att reaktionen som kallas DRESS kan utvecklas veckor eller månader efter sista dosen.
- **inflammation i nerverna** som kan leda till förlamning. Symtom på nervpåverkan kan inkludera muskelsvaghet, domningar eller stickningar i händer eller fötter, medvetlöshet eller svårigheter att vakna.
- **inflammation eller problem med njurarna.** Tecken och symtom kan vara onormala njurfunktionsvärden eller minskad urinmängd.
- **inflammation i hormonproducerande körtlar** (speciellt hypofysen, binjuren och sköldkörteln) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar. Tecken och symtom på att körtlarna inte fungerar kan inkludera huvudvärk, dimsyn eller dubbelseende, trötthet, minskad sexuell lust, beteendeförändringar.
- **diabetes** (symtom som överdriven törst, kraftigt ökad urinmängd, ökad aptit med vikt förlust, trötthetskänsla, dåsighet, svaghet, nedstämdhet, irritabilitet och allmän sjukdomskänsla) eller **diabetisk ketoacidosis** (syra i blodet som kommer från diabetesen).
- **inflammation i musklerna** såsom myokardit (inflammation i hjärtmuskeln), myosit (inflammation i musklerna) och rabdomyolys (stelhet i muskler och leder, muskelkramp). Tecken och symtom på det kan yttra sig som muskelsmärta, stelhet, svaghet, bröstsmärta eller kraftig trötthet.
- **inflammation i ögonen.** Tecken och symtom kan inkludera rödögghet, ögonsmärta, synproblem, dimsyn eller temporär synförlust.
- **hemofagocyterande lymfocytos.** En ovanlig sjukdom där vårt immunsystem producerar för många av de annars normala infektionsbekämpande celler så kallade histiocyter och lymfocyter. Symtom kan inkludera förstörd lever och/eller mjälte, hudutslag, lymfkörtelförstoring, andningssvårigheter, lätt att få blåmärken, njurpåverkan och hjärtproblem.

**Tala omedelbart om för din läkare** om du har något av dessa tecken eller symtom, eller om de förvärras. **Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.** Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att förebygga allvarligare komplikationer och minska symtomen, senarelägga nästa dos av YERVOY eller helt avbryta behandlingen med YERVOY.

Observera att dessa symtom **kan uppkomma senare**, ibland veckor eller månader efter din sista dos. Innan behandling kommer din läkare gå igenom ditt allmänna hälsotillstånd. **Blodprov** kommer också tas under behandlingen.

#### **Kontrollera med din läkare eller sjuksköterska innan du får YERVOY**

- om du har en **autoimmun sjukdom** (ett tillstånd där kroppen attackerar sina egna celler)
- om du har, eller har haft, **kronisk virusinfektion i levern**, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- om du har **humant immunbristvirus** (hiv) eller förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).
- om du tidigare har haft en allvarlig hudbiverkning under en tidigare cancerbehandling.
- om du tidigare har haft inflammation i lungorna

## **Barn och ungdomar**

YERVOY ska inte användas av barn under 12år.

## **Andra läkemedel och YERVOY**

### **Innan du får YERVOY, tala om för din läkare**

- om du tar några läkemedel som hämmar immunförsvaret, såsom kortikosteroider. Sådana läkemedel kan påverka effekten av YERVOY. Däremot kan din läkare ge dig kortikosteroider efter att du påbörjat behandling med YERVOY för att minska biverkningarna som kan uppstå med YERVOY.
- om du tar några läkemedel som hindrar blodet från att levra sig (antikoagulerande medel). Sådana läkemedel kan öka sannolikheten för blödningar i magen eller tarmarna, som är en biverkning med YERVOY.
- om du nyligen har fått Zelboraf (vemurafenib, ett annat läkemedel för behandling av melanom). När YERVOY ges efter vemurafenib kan det finnas en ökad risk för hudbiverkningar.

### **Tala även om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.**

**Ta inte några andra läkemedel** under din behandling utan att först tala med din läkare. Baserat på nuvarande information bör YERVOY (ipilimumab) inte ges i kombination med vemurafenib, på grund av ökad levertoxicitet.

## **Graviditet och amning**

**Tala om för din läkare** om du är gravid, planerar att bli gravid eller om du ammar.

**Du får inte använda YERVOY om du är gravid** om inte din läkare specifikt rekommenderar det. Effekterna av YERVOY på gravida kvinnor är inte kända men det är möjligt att den aktiva substansen, ipilimumab, kan skada ett ofött barn.

- Om du är en kvinna i fertil ålder måste du använda **effektivt preventivmedel** under tiden som du behandlas med YERVOY.
- **Tala om för din läkare** om du blir gravid under behandling med YERVOY.

Det är inte känt om ipilimumab utsöndras i bröstmjolk. Spädbarn förväntas inte utsättas för betydande exponering av ipilimumab via bröstmjolk och inga effekter förväntas på spädbarn som ammas. Fråga din läkare om du kan amma under eller efter behandling med YERVOY.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

**Kör inte bil eller cykla samt använd inte maskiner** efter att du har fått YERVOY, om du inte är säker på att du mår bra. Trötthet- eller svaghetskänsla är en mycket vanlig biverkning med YERVOY. Detta kan påverka din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner.

## **YERVOY innehåller natrium**

**Tala om för din läkare** om du ordinerats en saltfattig kost (med lågt natriuminnehåll) innan du behandlas med YERVOY. Produkten innehåller 2,3 mg natrium per ml koncentrat.

## **3. Hur du använder YERVOY**

### **Hur YERVOY ges**

YERVOY kommer att ges till dig på sjukhus eller klinik under överinseende av en erfaren läkare.

När YERVOY ensamt används vid behandling av melanom, kommer YERVOY att ges till dig som en infusion (ett dropp) in i en ven (intravenöst) under 90 minuter.

När YERVOY ges i kombination med nivolumab vid behandling av melanom, kommer du att få en infusion under 90 minuter var 3:e vecka de 4 första doserna (kombinationsfasen). Därefter ges nivolumab som en infusion under 30 eller 60 minuter, varannan vecka eller var fjärde vecka, beroende på vilken dos du får (monoterapifasen).

När YERVOY ges i kombination med nivolumab för behandling av framskriden njurcancer kommer du att få en infusion under 30 minuter var 3:e vecka de 4 första doserna (kombinationsfasen). Därefter ges nivolumab som en infusion under 30 eller 60 minuter, varannan vecka eller var fjärde vecka, beroende på vilken dos du får (monoterapifasen).

### **Hur mycket YERVOY som ges**

När YERVOY ensamt används vid behandling av melanom är rekommenderad dos 3 mg ipilimumab per kilogram kroppsvikt.

Den mängd YERVOY som du kommer att få beräknas utifrån din kroppsvikt. Beroende på din dos, kommer en del eller allt innehåll i YERVOY-injektionsflaskan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska innan användning. Mer än en injektionsflaska kan behövas för att uppnå rätt dos.

Du kommer att behandlas med YERVOY en gång var 3:e vecka, i totalt 4 doseringsomgångar. Du kan upptäcka nya hudförändringar eller tillväxt av nuvarande hudförändringar. Detta kan förväntas med behandling med YERVOY. Din läkare kommer fortsätta ge dig YERVOY upp till totalt 4 doser, beroende på hur du tolererar behandlingen.

När YERVOY ges i kombination med nivolumab för behandling av melanom, är den rekommenderade dosen av YERVOY 3 mg ipilimumab per kg kroppsvikt var 3:e vecka för de 4 första doserna (kombinationsfasen). Därefter kommer den rekommenderade dosen av nivolumab på 240 mg ges varannan vecka eller 480 mg att ges var fjärde vecka (monoterapifasen).

När YERVOY ges i kombination med nivolumab för behandling av framskriden njurcancer, är den rekommenderade dosen av YERVOY 1 mg ipilimumab per kg kroppsvikt var 3:e vecka för de 4 första doserna (kombinationsfasen). Därefter kommer den rekommenderade dosen av nivolumab på 240 mg ges varannan vecka eller 480 mg att ges var fjärde vecka (monoterapifasen).

### **Om du har glömt en dos av YERVOY**

Det är väldigt viktigt för dig att du kommer på dina inbokade läkarbesök då du ska få din YERVOY-behandling. Om du missar en inbokad tid, fråga din läkare när ni kan boka en ny tid för nästa dos.

### **Om du slutar att använda YERVOY**

Avslutande av behandling kan leda till att läkemedlets effekt försvinner. Avsluta inte behandlingen med YERVOY utan att först diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om behandlingen eller användandet av detta läkemedel kontakta din läkare.

När YERVOY ges i kombination med nivolumab kommer du först att få nivolumab och därefter YERVOY.

Se bipacksedeln för nivolumab för att förstå hur det läkemedlet ska användas. Om du har frågor om det läkemedlet, kontakta din läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera detta med dig och kommer att förklara riskerna och nyttan med behandlingen.

### **Var uppmärksam på viktiga symtom på inflammation**

YERVOY verkar på ditt immunförsvar och kan orsaka **inflammation** i delar av din kropp.

Inflammation kan ge upphov till allvarliga skador på din kropp och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som får 3 mg ipilimumab ensamt per kilogram kroppsvikt:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- aptitlöshet
- diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), kräkningar eller illamående
- hudutslag, klåda
- trötthets- eller svaghetskänsla, reaktion vid injektionsstället, feber

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- tumörsmärta
- försämrad sköldkörtelfunktion som kan ge upphov till trötthet eller viktuppgång, försämrad funktion (hypopituitarism) eller inflammation (hypofysit) av hypofysen som sitter på undersidan av hjärnan
- uttorkning
- förvirring
- nervskada (som leder till smärta, svaghet och kramper), yrsel, huvudvärk
- dimsyn, ögonsmärta
- lågt blodtryck, tillfällig rodnad i ansikte och nacke, känsla av intensiv värme med svettningar och snabba hjärtslag
- andnöd (dyspné), hosta
- blödningar i mage eller tarm, inflammation i tarmarna (kolit), förstoppning, halsbränna, magsmärta
- onormal leverfunktion
- inflammation av inre ytan som omsluter ett specifikt organ
- hudinflammation och rodnad, fläckvis färgförändring av huden (vitiligo), nässelutslag (kliande, ojämn utslag), håravfall eller förtunning, kraftiga nattliga svettningar, torr hud
- smärta i muskler och leder (artragi), kramp i musklerna
- frossa, kraftlöshet, ödem (svullnad), smärta
- influensa-liknande sjukdom
- viktnedgång

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- allvarlig bakteriell infektion i blodet (blodförgiftning, septisk chock), inflammation runt hjärnan eller ryggmärgen, tarm- och maginflammation, inflammation i tarmvägg (som orsakar feber, kräkningar och magsmärta), urinvägsinfektion, luftvägsinfektion
- en grupp av symtom orsakade av cancer i kroppen såsom höga nivåer av kalcium och kolesterol i blodet och låga blodsockernivåer (paraneoplastiskt syndrom)
- allergisk reaktion
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna), överaktiv sköldkörtelfunktion som kan ge upphov till snabb hjärtfrekvens, svettningar och viktnedgång, defekt i körtlarna som producerar könshormoner
- minskad binjurefunktion orsakad av underaktivitet i hypothalamus (en del av hjärnan)

- en grupp av komplikationer i ämnesomsättningen som uppkommer efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat i blodet, och låga nivåer av kalcium i blodet (tumörlyssyndrom)
- förändringar i mental hälsa, depression, minskad sexlust
- inflammation i nerverna, som är svår och möjligen dödlig och orsakar smärta, svaghet eller förlamning i armar och ben (Guillain Barrés syndrom), svimning, inflammation i nerverna i hjärnan, onormalt stor ansamling av vätska i hjärnan, svårigheter att koordinera rörelser (ataxi), skakningar, kortvariga ofrivilliga muskelsammandragningar, svårigheter att tala
- ögoninflammation (konjunktivit), blödning i ögat, inflammation i den färgade delen av ögat, nedsatt syn, känsla av främmande föremål i ögat, svullna rinnande ögon, svullna ögon, ögonlocksinflammation
- oregelbundna eller onormala hjärtslag
- inflammation i blodkärlen, blodkärslsjukdom, begränsad blodtillförsel till armar och ben, lågt blodtryck när man ställer sig upp
- extrema andningssvårigheter, vätskeansamling i lungorna, lunginflammation, hösnuva
- hål i tarmväggen, inflammation i membranet i magsäcksväggen, inflammation i tunntarmen, inflammation i tarmen eller bukspottkörteln (pankreatit), magsår, sår i munnen och på läpparna (stomatit), inflammation i matstrupen, blockerad tarm
- leversvikt, leverinflammation, förstorad lever, guldfärgning av hud och ögon (gulsot)
- flagande hud (toxisk epidermal nekrolys) som är svår och möjligen dödlig
- muskelinflammation som ger upphov till smärta eller stelhet i höft och axel, ledvärk (artralgi)
- svullnad av sköldkörteln, inflammation i njuren eller centrala nervsystemet
- inflammation i flera organ
- inflammation av skelettmuskler
- muskelsvaghet
- njursvikt, njursjukdom
- utebliven menstruation
- multiorgansvikt, reaktion kopplad till själva infusionen av läkemedlet
- förändrad hårfärg

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)**

- inflammatorisk sjukdom i blodkärl (främst i artärer i huvudet)
- inflammation i anus och rektalvägg (kännetecknas av blod i avföringen och frekvent tarmtömningsbehov)
- hudsjukdom kännetecknad av torra, röda fläckar täckta av fjäll (psoriasis)
- inflammation och rodnad i huden (erythema multiforme)
- en typ av allvarlig hudreaktion som kännetecknas av utslag som åtföljs av en eller flera av följande kännetecken: feber, svullnad i ansiktet eller lymfkörtlarna, ökat antal eosinofiler (en typ av vita blodkroppar), effekter på lever, njurar eller lungor (en reaktion som kallas DRESS).
- membranavlossning från den bakre delen av ögat (serös näthinneavlossning)

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)**

- Allvarlig, eventuellt livshotande, allergisk reaktion

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

Dessutom har följande mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer) rapporterats hos patienter som fått andra doser än 3 mg/kg av YERVOY i kliniska prövningar:

- tre sammankopplade symtom: nackstelhet, intolerans mot starkt ljus och huvudvärk som tillsammans kallas meningism, influensaliknande symtom
- hjärtmuskelinflammation, svaghet i hjärtmuskeln, vätska runt hjärtat
- inflammation i levern eller bukspottkörteln, knölar av inflammatoriska celler hos olika organ i kroppen
- infektion i buken
- smärtsamma sår på armar och ben och ansiktet (erythema nodosum)
- överaktiv hypofys
- minskad bisköldkörtelfunktion
- ögoninflammation, ögonmuskelinflammation
- nedsatt hörsel
- dålig blodcirkulation som ger domnade och bleka tår och fingrar
- vävnadsskador i händer och fötter som resulterar i rodnad, svullnad och blåsor

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Andra biverkningar som har rapporterats (frekvens okänd) inkluderar:**

- en typ av hudblåsbildande sjukdom (så kallad pemfigoid)
- Ett tillstånd där vårt immunsystem producerar för många infektionsbekämpande celler så kallade histiocyter och lymfocyter. som kan orsaka olika symtom (så kallat hemofagocyterande lymfocytos)

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Förändringar i provsvar**

YERVOY kan orsaka förändrade provsvar i de tester som din läkare gör. Dessa inkluderar:

- en förändring i antalet röda blodkroppar (som transporterar syre), vita blodkroppar (som är viktiga för att motstå infektioner) eller blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- en onormal variation av hormon- och leverenzymnivåer i blodet
- onormala levervärden
- onormala nivåer av kalcium, natrium, fosfat eller kalium i blodet
- förekomst av blod eller proteiner i urinen
- en onormalt hög basiskhet (alkalinitet) i blodet eller i kroppsvävnader
- njurarna klarar inte av att avlägsna syror från blodet på ett normalt sätt
- närvaro av antikroppar i blodet riktade mot vissa av din egen kropps celler

Följande biverkningar har rapporterats när **ipilimumab använts i kombination med nivolumab:**

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- försämrad funktion av sköldkörteln (kan orsaka trötthet eller viktökning), överaktiv sköldkörtel (som kan orsaka hjärtklappning, svettningar och viktminskning)
- aptitlöshet
- huvudvärk
- andfäddhet (dyspné)
- inflammation i tarmarna (kolit), diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), kräkning eller illamående, ont i magen
- hudutslag ibland med blåsor, klåda
- smärta i muskler och ben (muskuloskeletal smärta), smärta i lederna (artralgi)
- känsla av trötthet eller svaghet, feber

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- allvarlig lunginflammation (pneumoni), infektion i luftvägarna (bronkit), ögoninflammation (konjunktivit)
- ökning av eosinofiler (typ av vita blodkroppar)
- allergiska reaktioner, reaktioner i samband med infusionen av läkemedlet
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna), underaktiv funktion (hypopituitarism) i eller inflammation (hypofysit) av hypofysen, som sitter i underdelen av hjärnan, svullnad av sköldkörteln, diabetes
- uttorkning
- leverinflammation
- inflammation i nerverna (orsakar domning, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben), yrsel
- ögoninflammation som orsakar rödhet eller smärta, dimsyn
- ökad puls
- högt blodtryck (hypertoni)
- inflammation i lungorna (pneumoni), som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter, blodproppar, vätska i lungorna, hosta
- sår i munnen och på läpparna (stomatit), inflammation i bukspottskörteln (pankreatit), förstoppning, muntorrhet
- fläckar med färgförändringar på huden (vitiligo), torr hud, rodnad på huden, ovanligt håravfall eller uttunning av håret, nässelutslag (kliande, upphöjda utslag)
- inflammation i lederna (artrit), ryckningar i musklerna, svaghet i musklerna
- njursvikt (inklusive plötslig förlust av njurfunktion)
- ödem (svullnad), smärta, bröstsmärta, frossa

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.  
**Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- bronkit
- tillfällig och reversibel icke-infektiös inflammation av skyddsmembran som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk meningit)
- kronisk sjukdom förknippad med en ökning av inflammatoriska celler i olika organ och vävnader, oftast i lungorna (sarkoidos)
- syra i blodet orsakad av diabetes (diabetisk ketoacidosis)
- ökad nivå av syra i blodet
- en tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghet och förlamning av armar och ben (Guillain-Barrés syndrom); skada på nerver som orsakar domningar och svaghet (polyneuropati); inflammation i nerverna; droppfot (peroneuspares); inflammation av nerverna orsakad av att kroppen angriper sig själv och orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta (autoimmun neuropati); svaghet i musklerna och trötthet utan förtvinning (myastenia gravis)
- hjärninflammation
- förändringar i hjärtrytmen eller hastigheten av hjärtslagen, oregelbunden eller onormal puls, inflammation i hjärtmuskeln
- sår i tarmarna, inflammation i magen (gastrit), inflammation i tolvfingertarmen
- hudsjukdom med förtjockade fläckar av röd hud, ofta med silveraktiga flagor (psoriasis), allvarligt tillstånd i huden som orsakar röda, ofta kliande fläckar, liknande mässlingsutslag, som börjar på armar och ben och ibland i ansiktet och resten av kroppen (erytema multiforme)
- allvarlig och möjligen dödlig hudavlossning (Stevens-Johnsons syndrom)
- kronisk ledsjukdom (spondylartrit); sjukdom som leder till att immunförsvaret angriper körtlarna i kroppen som producerar vätska, såsom tårar och saliv (Sjögrens syndrom), smärta, ömhet eller svaghet i musklerna, som inte orsakats av träning (myopati), inflammation i musklerna (myosit), stelhet i muskler och leder, muskelkramp (rbdomyolys), inflammation i musklerna som orsakar smärta eller stelhet (muskelreumatism)
- inflammation i njurarna

→ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.



### **Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)**

- allvarlig hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys) som kan vara dödlig
- membranavlossning från den bakre delen av ögat (serös näthinneavlossning)

➔ **Tala genast om för din läkare** om du får någon av dessa biverkningar.

### **Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel.**

#### **Andra biverkningar som har rapporterats (ingen känd frekvens) med ipilimumab i kombination med nivolumab inkluderar:**

- Avstötning av organtransplantat
- En grupp av komplikationer i ämnesomsättningen som uppkommer efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat i blodet, och låga nivåer av kalcium i blodet (tumörlyssyndrom).
- Ett inflammatorisk tillstånd (mest sannolikt av autoimmunt ursprung) som påverkar ögonen, huden och membranen i öronen, hjärnan och ryggmärgen (Vogt Koyanagi Haradas syndrom)
- Inflammation och vätskeutgjutning i hjärtsäcken (perikardiella rubbningar)

#### **Förändringar i blodprover**

YERVOY i kombination med nivolumab kan orsaka förändrade provsvar i de tester som din läkare gör. Dessa inkluderar:

- Onormala leverfunktionsvärden (ökad mängd av leverenzymerna aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller alkaliskt fosfat i blodet, ökad mängd av avfallsprodukten bilirubin i blodet)
- Onormala njurfunktionsvärden (ökade mängder kreatinin i blodet)
- Höga (hyperglykemi) eller låga (hypoglykemi) blodsockernivåer
- Minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre), vita blodkroppar (som är viktiga för att motstå infektioner) eller blodplättar (celler som hjälper blodet att levra sig)
- Ökad nivå av ett enzym som bryter ner fetter och av ett enzym som bryter ner stärkelse
- Ökad eller minskad nivå av kalcium eller kalium
- Ökad eller minskad nivå av magnesium eller natrium i blodet
- Viktminskning

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, **tala med läkare**. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur YERVOY ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande föreskrifter.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ipilimumab.  
Varje ml koncentrat innehåller 5 mg ipilimumab.  
En 10 ml injektionsflaska innehåller 50 mg ipilimumab.  
En 40 ml injektionsflaska innehåller 200 mg ipilimumab.
- Övriga innehållsämnen är tris-hydroklorid, natriumklorid (se avsnitt 2), mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

YERVOY koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar till lätt opalescent, färglös till ljusgul och kan innehålla ljusa partiklar (fåtal).

YERVOY finns i förpackningar om antingen 1 injektionsflaska à 10 ml eller 1 injektionsflaska à 40 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### 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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

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

#### **Beräkning av dosen:**

Ipilimumab som monoterapi eller ipilimumab i kombination med nivolumab:

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

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

#### **Beredning av infusionslösning:**

**Sörj för att aseptiska förhållanden råder** vid beredning av infusionslösningen.

YERVOY kan användas för intravenös administrering antingen:

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

#### **STEG 1**

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

#### **STEG 2**

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

#### **Administrering:**

Infusionslösningen med YERVOY får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Administrera YERVOY-infusionen intravenöst **under 30 eller 90 minuter, beroende på dosen.**

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

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

Infusionslösningen med YERVOY är kompatibel med:

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

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

**Förvaringsförhållanden och hållbarhet:**

Oöppnad injektionsflaska

YERVOY måste **förvaras i kylskåp** (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt. YERVOY får ej frysas.

Använd inte YERVOY efter utgångsdatumet som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

YERVOY-infusion

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet **infunderas eller spädas och infunderas omedelbart efter öppnandet**. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av det ospädda eller utspädda koncentratet (mellan 1 och 4 mg/ml) har visats under 24 timmar i rumstemperatur (20 °C-25 °C) eller vid kylskåpsförvaring (2 °C-8 °C). Om infusionsvätskan (ospädd eller utspädd) inte används omedelbart måste den användas inom 24 timmar vid förvaring antingen i kylskåp (2 °C-8 °C) eller i rumstemperatur (20 °C-25 °C). Andra förvaringstider eller förhållanden vid användning är användarens ansvar.

**Avfall:**

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande föreskrifter.