**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**YERVOY 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

ipilimumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

* Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
* Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
* Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra YERVOY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant YERVOY
3. Kaip vartoti YERVOY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti YERVOY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. **Kas yra YERVOY ir kam jis vartojamas**

YERVOY sudėtyje yra veikliosios medžiagos ipilimumabo. Tai baltymas, kuris padeda Jūsų imuninės sistemos ląstelėms kovoti su vėžio ląstelėmis ir jas sunaikinti.

Vien ipilimumabo vartojama suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių progresavusiai melanomai (tam tikram odos vėžiui) gydyti.

Ipilimumabo derinys su nivolumabu vartojamas suaugusiųjų progresavusiai melanomai (tam tikram odos vėžiui) gydyti suaugusiesiems.

YERVOY galima vartoti derinyje su nivolumabu, todėl svarbu taip pat perskaityti ir šio vaisto pakuotės lapelį. Jeigu kiltų klausimų dėl nivolumabo, klauskite gydytojo.

1. **Kas žinotina prieš vartojant YERVOY**

**YERVOY vartoti negalima**

* jeigu yra **alergija** ipilimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jeigu abejojate, apie tai **pasakykite** **gydytojui**.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

* Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti YERVOY, kadangi šis vaistas gali sukelti:
  + **žarnų uždegimą (kolitą)**, dėl kurio gali prasidėti kraujavimas ar prakiurti žarna. Kolitopožymiai ir simptomai gali būti viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), neįprastai padažnėjęs tuštinimasis, kraujas išmatose arba patamsėjusios išmatos, skrandžio srities skausmas ar skausmingumas;
  + **plaučių sutrikimų** (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą(pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);

58

* **kepenų uždegimą (hepatitą)**, dėl kurio gali pasireikšti kepenų nepakankamumas. Hepatitopožymiai ir simptomai gali būti pageltusios akys ar oda (gelta), skausmas po dešiniuoju šonkauliu, nuovargis;
* **odos uždegimą**, dėl kurio gali pasireikšti sunki odos reakcija, t. y. toksinė epidermionekrolizė, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas arba reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Sunkios odos reakcijos požymiai ir simptomai gali būti odos išbėrimas su niežuliu ar be jo, odos lupimasis, sausa oda, karščiavimas, nuovargis, veido patinimas, limfmazgių padidėjimas, eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) pagausėjimas ir kepenų, inkstų arba plaučių pažeidimas. Pažymėtina, kad ši reakcija, vadinama DRESS, gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės;
* **nervų uždegimą**, dėl kurio gali ištikti paralyžius. Nervų pažeidimo simptomai gali būtiraumenų silpnumas, plaštakų ar pėdų nejautra ar dilgčiojimas, sąmonės netekimas ar pasunkėjęs prabudimas;
* **inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų. Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstų funkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo tūris;**
* **hormonus gaminančių liaukų uždegimą** (ypač hipofizės, antinksčių ir skydliaukės), dėlkurio gali sutrikti šių liaukų veikla. Galimi sutrikusios liaukų veiklos požymiai ir simptomai yra galvos skausmas, neaiškus matymas ar dvejinimasis akyse, nuovargis, susilpnėjęs lytinis potraukis ir pakitęs elgesys;
* **cukrinį diabetą** (jo simptomai yra per didelis troškulys, labai padidėjęs šlapimo kiekis,padidėjęs apetitas ir kartu kūno svorio mažėjimas, nuovargis, mieguistumas, silpnumas, depresija, irzlumas ir prasta bendra savijauta) ar **diabetinę ketoacidozę** (cukrinio diabeto sukeltą rūgšties kaupimąsi kraujyje);
* **raumenų uždegimą,** pvz., miokarditą (širdies raumens uždegimą), miozitą (raumenųuždegimą) ir rabdomiolizę (raumenų ir sąnarių stingulį, raumenų spazmų). Galimi požymiai ir simptomai yra raumenų skausmas, stingulys, silpnumas, krūtinės skausmas, didelis nuovargis;
* **akių uždegimą;** Jo požymiai ir simptomai gali būti akies paraudimas, akies skausmas, sutrikęsar neryškus matymas.
* **hematofaginę histiocitozę.** Reta liga, kurios metu mūsų imuninė sistema pagamina per daugnei reikia su infekcija kovoti ląstelių vadinamų histiocitais arba limfocitais. Simptomais gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos bėrimas, limfmazgių padidėjimas, kvėpavimo problemos, nežymios mėlynės, inkstų sutrikimai ir širdies problemos.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei pasireikštų arba pasunkėtų kuris nors iš šių požymių arsimptomų. **Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.** Gydytojas gali Jums skirti vaistų sunkesnėms komplikacijoms išvengti ar simptomams palengvinti, nurodyti atidėti kitą YERVOY dozę arba visai nutraukti YERVOY vartojimą.

Pažymėtina, kad šie požymiai ir simptomai **kartais būna vėlyvi,** gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar net mėnesiams po paskutinės dozės. Prieš pradedant gydymą, gydytojas patikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę. Be to, gydymo metu bus **tiriamas Jūsų kraujas**.

**Pasakykite gydytojui arba slaugytojai, prieš Jums suleidžiant pirmąją YERVOY dozę:**

* jeigu sergate **autoimunine liga** (tuomet organizmas puola savas ląsteles);
* jeigu sergate arba sirgote **lėtine virusine kepenų infekcija** – hepatitu B (HBV) arba hepatitu C (HCV);
* jeigu esate **žmogaus imunodeficito viruso** (ŽIV) nešiotojas arba sergate įgyto imunodeficito sindromu (AIDS).
* jeigu anksčiau vartojant kokį nors vaistą nuo vėžio Jums buvo pasireiškusi sunki odos reakcija.

59

* jeigu Jūs anksčiau sirgote plaučių uždegimu.

**Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams YERVOY vartoti negalima.

**Kiti vaistai ir YERVOY**

**Prieš pradėdami vartoti YERVOY, pasakykite gydytojui:**

* jeigu vartojate vaistų, kurie slopina imuninę sistemą, pvz., kortikosteroidų. Šie vaistai gali trikdyti YERVOY veikimą. Vis dėlto pradėjus vartoti YERVOY gydytojas gali skirti kortikosteroidų palengvinti šalutiniams poveikiams, kurių gali sukelti YERVOY;
* jeigu vartojate krešėjimą slopinančių vaistų (antikoaguliantų). Šie vaistai gali padidinti YERVOY šalutinio poveikio – kraujavimo iš skrandžio ar žarnų – riziką.
* jeigu Jums neseniai buvo paskirtas Zelboraf (vemurafenibo, kito vaisto melanomai gydyti). Kai Yervoy yra vartojamas po vemurafenibo, gali padidėti odos šalutinių poveikių rizika.

**Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat pasakykite gydytojui.**

Nepasitarę su gydytoju **nevartokite jokių kitų vaistų,** kol gydotės šiuo. Preliminariais duomenimis, YERVOY (ipilimumabo) nereikėtų vartoti kartu su vemurafenibu, dėl galimo žalingo poveikio kepenims.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį, apie tai **pasakykite gydytojui**.

**Nėštumo laikotarpiu YERVOY vartoti negalima,** išskyrus atvejį, kai tai konkrečiai nurodogydytojas. YERVOY poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau šio vaisto veiklioji medžiaga ipilimumabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

* Jeigu galite pastoti, tai YERVOY vartojimo laikotarpiu būtinai naudokite **veiksmingą** **apsisaugojimo priemonę**.
* Jeigu, besigydydama YERVOY pasijutote nėščia, **apie tai pasakykite gydytojui**.

Ar ipilimumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto reikšmingo su motinos pienu išskiriamo ipilimumabo kiekio patekimo į kūdikio organizmą ir reikšmingo poveikio kūdikiui nereikėtų tikėtis. Ar, pradėjusi vartoti YERVOY, galite žindyti, klauskite gydytojo.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

**Nevairuokite, neminkite dviračio ir nevaldykite mechanizmų** Jums sulašinus YERVOY, nebentbūtumėte tikri, kad jaučiatės gerai. YERVOY dažnai sukelia nuovargio pojūtį ir silpnumą, kurie gali trikdyti gebėjimą vairuoti, minti dviračiu ir valdyti mechanizmus.

**YERVOY sudėtyje yra natrio**

**Pasakykite gydytojui,** jeigu ribojamas natrio (druskos) kiekis Jūsų maiste, prieš pradėdami vartotiYERVOY. Viename mililitre koncentrato yra 2,3 mg natrio.

1. **Kaip vartoti YERVOY**

**Kaip vartojamas YERVOY?**

YERVOY vartojamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Šis vaistas infuzuojamas (sulašinamas) į veną per 90 min.

YERVOY vartojant derinyje su nivolumabu, pirmos 4 dozės Jums bus infuzuojamos (sulašinamos) per 90 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau nivolumabo infuzuojama per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

60

**Kokia YERVOY dozė vartojama?**

Rekomenduojama dozė yra 3 mg ipilimumabo vienam kilogramui Jūsų kūno svorio.

Reikiamas YERVOY kiekis apskaičiuojamas pagal kūno svorį. Priklausomai nuo Jums reikalingos dozės, visas YERVOY flakono turinys arba jo dalis prieš vartojimą praskiedžiamas injekciniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu. Reikiamai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno flakono.

YERVOY Jums bus leidžiama kas 3 savaites; iš viso 4 dozės. Jūs galite pastebėti naujų odos pažeidimų ar esamų jos pažeidimų augimą (šie pokyčiai yra tikėtini vartojant YERVOY). Tokiu atveju gydytojas vis tiek nurodys suvartoti visas 4 YERVOY dozes, jeigu Jūsų organizmas šį vaistą toleruos.

Vartojant YERVOY derinyje su nivolumabu odos vėžiui gydyti, rekomenduojamos pirmos 4 YERVOY dozės yra 3 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti 240 mg nivolumabo dozę kas 2 savaites arba 480 mg dozę kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė).

**Praleidus YERVOY dozę**

Labai svarbu visada laiku apsilankyti YERVOY vartojimui. Praleidę apsilankymą paklauskite gydytojo, kada reikės vartoti kitą dozę.

**Nustojus vartoti YERVOY**

Nustojus vartoti šį vaistą, gali išnykti ir jo poveikis. Nenutraukite YERVOY vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo arba šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo.

Vartojant YERVOY ir nivolumabo derinį, iš pradžių suleidžiama nivolumabo, o paskui – YERVOY.

Kad žinotumėte, kaip vartojamas nivolumabas, perskaitykite jo pakuotės lapelį. Jeigu kiltų klausimų dėl šio vaisto, klauskite gydytojo.

1. **Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Apie tai Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins šio vaisto teikiamą naudą ir su juo susijusią riziką.

**Žinokite svarbius uždegimo požymius**

YERVOY veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių Jūsų kūno dalių **uždegimą**. Uždegimas gali sukelti sunkių organizmo pažeidimų, o kai kurios su juo susijusios būklės gali kelti pavojų gyvybei.

Vien 3 mg/kg ipilimumabo dozę vartojusiems pacientams pastebėtas šalutinis poveikis išvardytas toliau.

**Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

* apetito stoka;
* viduriavimas (vandeningos, skystos ar minkštos išmatos), vėmimas ar bloga savijauta (pykinimas);
* odos išbėrimas, niežulys;
* nuovargio ar silpnumo pojūtis, reakcija injekcijos vietoje, karščiavimas.
  + **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

61

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

* naviko skausmas;
* susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl to galite jausti nuovargį ar priaugti svorio), susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) ar hipofizės uždegimas (hipofizitas);
* dehidratacija;
* sutrikusi orientacija;
* nervų pažeidimas (jis sukelia skausmą, silpnumą ir mėšlungį), galvos svaigimas, galvos skausmas;
* neryškus matymas, akies skausmas;
* sumažėjęs kraujospūdis, laikinas veido ir kaklo paraudimas, intensyvaus karščio pojūtis su prakaitavimu ir dažnu širdies plakimu;
* oro stoka (dusulys), kosulys;
* kraujavimas iš skrandžio ar žarnų, žarnų uždegimas (kolitas), vidurių užkietėjimas, rėmuo, skrandžio skausmas;
* sutrikusi kepenų funkcija;
* tam tikrų organų vidinio paviršiaus gleivinės uždegimas;
* odos uždegimas ir paraudimas, pakitusios spalvos dėmelės odoje (vitiligas), dilgėlinė (niežtintis su iškilimais išbėrimas), plaukų slinkimas ar išplonėjimas, padidėjęs prakaitavimas naktimis, sausa oda;
* raumenų ir sąnarių skausmas (artralgija), raumenų spazmai;
* drebulys, energijos stoka, patinimas (edema), skausmas;
* panašus į gripą negalavimas;
* svorio mažėjimas.
* **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):**

* sunki bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsis, sepsinis šokas), galvos ar stuburo smegenis supančių audinių uždegimas; skrandžio ir žarnų uždegimas, žarnų sienelės uždegimas (dėl jo pasireiškia karščiavimas, vėmimas ir skandžio skausmas), šlapimo takų infekcija, kvėpavimo takų infekcija;
* esamo vėžio simptomų kompleksas, pvz., padidėjusi kalcio ir cholesterolio bei sumažėjusi cukraus koncentracija kraujyje (taip vadinamas paraneoplazinis sindromas);
* alerginė reakcija;
* susilpnėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija, sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl jos gali padažnėti širdies susitraukimai, pasireikšti prakaitavimas, mažėti svoris), lytinius hormonus gaminančių liaukų sutrikimai;
* susilpnėjusi antinksčių funkcija dėl per silpnos pogumburio (smegenų dalies) funkcijos;
* metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių po vaistų nuo vėžio vartojimo, kompleksas, kuriam būdinga padidėjusi kalio ir fosfato bei sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje (naviko irimo sindromas);
* pakitusi psichinė sveikata, depresija, susilpnėjęs lytinis potraukis;
* sunkus nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ar paralyžius, gali net ištikti mirtis (Guillain-Barré sindromas), alpimas, smegenyse esančių nervų uždegimas, skysčio pertekliaus smegenyse susikaupimas, sutrikusi judesių koordinacija (ataksija), drebulys, trumpalaikiai nevalingi raumenų susitraukimai, pasunkėjusi kalba;
* akies uždegimas, sukeliantis paraudimą ar skausmą, kraujavimas akyje, spalvotosios akies dalies uždegimas, susilpnėjęs matymas, svetimkūnio akyse pojūtis, akių patinimas su ašarojimu, patinusi akis, akių vokų uždegimas;
* nereguliari ar nenormali širdies veikla;
* kraujagyslių uždegimas, kraujagyslių liga, susilpnėjusi galūnių kraujotaka, sumažėjęs kraujospūdis pakeitus padėtį į stovimą;

62

* labai pasunkėjęs kvėpavimas, skysčio susikaupimas plaučiuose, plaučių uždegimas, šienligė;
* žarnos prakiurimas, skrandžio gleivinės uždegimas, plonosios žarnos, storosios žarnos ar kasos uždegimas (pankreatitas), pepsinė opa, stemplės uždegimas, žarnų užsikimšimas;
* kepenų nepakankamumas, kepenų uždegimas, padidėjusios kepenys, pageltusi oda ar akys (gelta);
* sunkaus pobūdžio odos lupimasis, dėl kurio gali ištikti mirtis (toksinė epidermio nekrolizė), odos kraujagyslių uždegimas;
* raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia klubų ir pečių skausmas ar stingulys, sąnarių skausmingumas (artralgija);
* skydliaukės, inkstų ar centrinės nervų sistemos uždegimas;
* daugelio organų uždegimas;
* skeleto raumenų uždegimas;
* raumenų silpnumas;
* inkstų nepakankamumas, inkstų liga;
* mėnesinių išnykimas;
* sutrikusi daugelio organų funkcija, su vaisto infuzija susijusi reakcija;
* pakitusi plaukų spalva.
* **Nedelsdami praneškite gydytojui,** jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):**

* uždegiminė kraujagyslių (dažniausiai – galvos arterijų) liga;
* išangės ir tiesiosios žarnos sienelės uždegimas, kuriam būdingos kraujingos išmatos ir dažnas poreikis tuštintis;
* odos liga, kuriai būdingos sausos raudonos dėmės, padengtos žvynais (žvynelinė);
* odos uždegimas ir paraudimas (daugiaformė raudonė (eritema));
* tam tikra sunki odos reakcija, kuriai būdingas išbėrimas ir vienas arba keli iš šių sutrikimų: karščiavimas, veido patinimas, limfmazgių padidėjimas, eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) pagausėjimas ir kepenų, inkstų arba plaučių pažeidimas (ši reakcija vadinama DRESS).
* **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):**

* sunki alerginė reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei.
* **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų šis šalutinis poveikis.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

Be to, klinikinių tyrimų metu kitokias nei 3 mg/kg YERVOY dozes vartojusiems pacientams nedažnai (iki 1 iš 100 žmonių) pasireiškė toks šalutinis poveikis:

* simptomų triada (meningizmas): kaklo stingulys, ryškios šviesos netoleravimas ir galvos skausmas, gripą primenantys sutrikimai;
* širdies raumens uždegimas, jo silpnumas, skysčio sankaupa apie širdį;
* kepenų ar kasos uždegimas, uždegiminių ląstelių mazgeliai įvairiuose organuose;
* pilvo ertmės infekcija;
* skausmingos rankų, kojų ir veido odos žaizdos (mazginė eritema);
* sustiprėjusi hipofizės funkcija;
* susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija;
* akies uždegimas, akies raumens uždegimas;
* susilpnėjusi klausa;
* sutrikusi kraujotaka, dėl kurios kojų ir rankų pirštai būna nejautrūs ar išblyškę;
* plaštakų ir pėdų audinių pažeidimas, dėl kurio jos parausta ir patinsta, susidaro pūslių.

63

* **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Kiti šalutiniams poveikiai, kurie buvo pranešti ir kurių dažnis nežinomas:**



 būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais, kas sukelia įvairius simptomus, vadinama hematofagine histiocitoze.

* **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniopoveikio reiškinių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Pakitę laboratorinių tyrimų duomenys**

YERVOY gali sukelti gydytojo atliekamų tyrimų pokyčių. Tai yra:

* pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (jie svarbūs kovoti su infekcija) ar kraujo plokštelių (jos padeda kraujui krešėti ir dar vadinamos trombocitais) skaičius;
* nenormaliai pakitęs hormonų ir kepenų fermentų kiekis kraujyje;
* pakitę kepenų funkcijos tyrimų duomenys;
* pakitęs kalcio, natrio, fosfato ar kalio kiekis kraujyje;
* kraujas ar baltymas šlapime;
* per daug šarminė kraujo ir kitų organizmo audinių terpė;
* sutrikęs inkstų gebėjimas šalinti iš kraujo rūgštis;
* antikūnai kraujyje prieš kai kurias savo organizmo ląsteles.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pastebėtas vartojant **ipilimumabo ir nivolumabo derinį.**

**Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

* per silpna skydliaukės veikla, galinti sukelti nuovargį ar kūno svorio padidėjimą;
* apetito stoka;
* galvos skausmas;
* oro stoka (dusulys);
* žarnų uždegimas (kolitas), viduriavimas (vandeningos, skystos ar minkštos išmatos), vėmimas ar pykinimas, pilvo skausmas;
* odos išbėrimas (kartais su pūslėmis), niežulys;
* sąnarių skausmingumas (artralgija);
* nuovargis ar silpnumas, karščiavimas.
* **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniopoveikio reiškinių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

* sunki plaučių infekcija (pneumonija), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
* padidėjęs eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) kiekis;
* alerginė reakcija, su vaisto infuzija susijusios reakcijos;
* sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija; susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas); per stipri skydliaukės veikla, galinti sukelti širdies susitraukimų padažnėjimą, prakaitavimą ir kūno svorio sumažėjimą; skydliaukės uždegimas; skydliaukės padidėjimas;
* dehidratacija;
* kepenų uždegimas;
* nervų uždegimas, sukeliantis nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį rankų ir kojų skausmą; svaigulys;
* akies uždegimas, dėl kurio atsiranda paraudimas ar skausmas, neaiškus matymas;

64

* dažni širdies susitraukimai;
* padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
* plaučių uždegimas (pneumonitas, kuriam būdingas kosulys ir pasunkėjęs kvėpavimas), kraujo krešulių atkosėjimas, kosulys;
* burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), kasos uždegimas (pankreatitas), vidurių užkietėjimas, sausa burna;
* pakitusios spalvos odos dėmės (vitiligas [baltmė]), sausa oda, paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas, dilgėlinė (niežtintis išbėrimas su iškilimais);
* raumenų ir kaulų skausmas;
* inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nutrūkimas);
* edema (patinimas), skausmas.
* **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniopoveikio reiškinių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):**

* bronchitas;
* lėtinė liga, kai įvairiuose organuose ir audiniuose (dažniausiai plaučiuose) kaupiasi uždegiminės ląstelės (sarkoidozė);
* rūgšties kaupimasis kraujyje dėl cukrinio diabeto (diabetinė ketoacidozė), cukrinis diabetas;
* laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (Guillain Barré sindromas); nervų pažeidimas, dėl kurio pasireiškia nejautra ar silpnumas (polineuropatija); nervų uždegimas; nusvirusi pėda (šeivinio nervo paralyžius); organizmo kenkimo sau pačiam sukeltas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia nejautra (tirpimo pojūtis), silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas (autoimuninė neuropatija);
* smegenų uždegimas;
* pakitęs širdies ritmas arba susitraukimų dažnis, nereguliarus ar nenormalus širdies ritmas, širdies raumens uždegimas;
* skysčio sankaupos aplink plaučius;
* žarnų prakiurimas, skrandžio uždegimas (gastritas), dvylikapirštės žarnos uždegimas;
* odos liga, kuriai būdingos sausos raudonos dėmės, padengtos žvynais (žvynelinė);
* lėtinė sąnarių liga (spondiloartropatija), liga, kai imuninė sistema puola liaukas, kurios gamina skysčius, pvz., ašaras ir seiles (Sjogren sindromas), sąnarių uždegimas (artritas), raumenų skausmas, skausmingumas ar silpnumas ne dėl fizinio krūvio (miopatija), raumenų uždegimas (miozitas), raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmai (rabdomiolizė);
* inkstų uždegimas;
* krūtinės skausmas.
* **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniopoveikio reiškinių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):**

* stiprus odos lupimasis, kuris gali baigtis mirtimi (toksinė epidermio nekrolizė ar *Stevens-Johnson* sindromas).
* **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutiniųpoveikių.

**Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.**

**Pakitę laboratorinių tyrimų duomenys**

YERVOY gali sukelti gydytojo atliekamų tyrimų pokyčių. Tai yra:

* pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (jie svarbūs kovoti su infekcija) ar kraujo plokštelių (jos padeda kraujui krešėti ir dar vadinamos trombocitais) skaičius;
* nenormaliai pakitęs hormonų ir kepenų fermentų kiekis kraujyje;

65

* pakitę kepenų funkcijos tyrimų duomenys;
* pakitęs kalcio, natrio, fosfato ar kalio kiekis kraujyje;
* kraujas ar baltymas šlapime;
* per daug šarminė kraujo ir kitų organizmo audinių terpė;
* sutrikęs inkstų gebėjimas šalinti iš kraujo rūgštis;
* antikūnai kraujyje prieš kai kurias savo organizmo ląsteles.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą**, pasakykite gydytojui.** Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

1. **Kaip laikyti YERVOY**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

1. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

**YERVOY sudėtis**

* Veiklioji medžiaga yra ipilimumabas.

Kiekviename ml koncentrato yra 5 mg ipilimumabo. Kiekviename 10 ml flakone yra 50 mg ipilimumabo. Kiekviename 40 ml flakone yra 200 mg ipilimumabo.

* Pagalbinės medžiagos yra trishidrochloridas, natrio chloridas (žr. 2 skyriuje „YERVOY sudėtyje yra natrio“), manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

**YERVOY išvaizda ir kiekis pakuotėje**

YERVOY koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.

Pakuotėje yra vienas 10 ml arba 40 ml stiklo flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Jungtinė Karalystė

66

**Gamintojas**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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.

Teл.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 9206 550

**Danmark**

**Malta**

Bristol-Myers Squibb

Tlf: + 45 45 93 05 06

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.

Tel.: + 48 22 5796666

Z O.O.

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,

S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: +386 1 2355 100

67

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L. Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Tel: + 39 06 50 39 61 Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος** **Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E. Bristol-Myers Squibb AB

Τηλ: + 357 800 92666 Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija** **United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd

Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

http://www.ema.europa.eu.

http://www.ema.europa.eu

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

Šį vaistą ruošti vartojimui turi įgudęs personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač dėl aseptikos.

**Dozės apskaičiavimas**

Pacientui **paskirta dozė** išreiškiama mg/kg. Pagal paskirtą dozę apskaičiuokite reikiamą dozę ml.

Visai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno YERVOY koncentrato flakono.

* Kiekviename 10 ml YERVOY koncentrato flakone yra 50 mg ipilimumabo, o kiekviename 40 ml flakone – 200 mg ipilimumabo.
* **Reikiama ipilimumabo dozė mg** yra lygi paciento kūno svoriui kg, padaugintam iš paskirtosdozės mg/kg.
* **YERVOY koncentrato tūris** reikiamai dozei (ml) paruošti yra lygus reikiamai dozei mg,padalintai iš 5 (YERVOY koncentrato stiprumas yra 5 mg/ml).

**Infuzinio tirpalo ruošimas**

**Laikykitės aseptikos reikalavimų,** ruošdami infuzinį tirpalą.

YERVOY galima leisti į veną:

* **neskiestą**, prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę;arba
* **atskiestą** iki 5 kartus didesnio tūrio negu gamintojo pateikto koncentrato (t.y. vienaikoncentrato daliai galima naudoti iki 4 skiediklio dalių). Galutinė koncentracija turi būti

1-4 mg/ml. YERVOY koncentratą galima skiesti:

* + natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu; arba
  + gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

**1 ŽINGSNIS**

* Palaikykite reikiamą kiekį YERVOY flakonų kambario temperatūroje maždaug 5 min.

68

* Apžiūrėkite, ar YERVOY koncentrate nesimato dalelių, ar nepakitusi jo spalva. YERVOY koncentratas yra skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Koncentrato vartoti negalima, jeigu jame yra neįprastai daug dalelių, pakitusi jo spalva.
* Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą YERVOY koncentrato tūrį.

**2 ŽINGSNIS**

* Suleiskite koncentratą į sterilų buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninį (PVC ar ne PVC) maišelį.
* Jei taip nuspręsta, atskieskite reikiamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo tūriu. Tam, kad būtų lengviau ruošti, koncentratas, taip pat, gali būti suleidžiamas tiesiai į užpildytą maišelį, kuriame yra atitinkamas 9 mg/ml (0.9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio tirpalo kiekis. Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar maišelį, kad infuzinis tirpalas susimaišytų.

**Vartojimas**

YERVOY tirpalo negalima greitai leisti arba švirkšti į veną. YERVOY reikia infuzuoti į veną **per** **90 min**.

YERVOY negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistais. Infuzavimui naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Reikia naudoti infuzijos rinkinį ir intralinijinį sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį filtrą (kurio porų dydis yra nuo 0,2 µm iki 1,2 µm).

YERVOY infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

* PVC vartojimo į veną rinkiniais;
* polieterio sulfono (nuo 0,2 µm iki 1,2 µm) ir nailono (0,2 µm) intralinijiniais filtrais.

Baigiant infuziją infuzavimo sistemą reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

**Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas**

Neatidaryti flakonai

YERVOY būtina **laikyti šaldytuve** (2 °C – 8 °C). Flakonus reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. YERVOY negalima užšaldyti.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, YERVOY vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

YERVOY infuzinis tirpalas

Mikrobiologijos požiūriu, atidarius flakoną vaistą **reikia infuzuoti arba atskiesti ir infuzuoti** **nedelsiant**. Vis dėlto nustatyta, kad atidarius flakoną neskiesto ar atskiesto (nuo 1 iki 4 mg/ml)infuzinio tirpalo, laikomo kambario temperatūroje (20 C-25 C) arba šaldytuve (2 C-8 C), cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 val. Nedelsiant nesuvartotą neskiestą ar atskiestą infuzinį tirpalą būtina laikyti kambario temperatūroje (20 C-25 C) arba šaldytuve (2 C-8 C) ir suvartoti per 24 val. Už ilgesnės trukmės laikymą ir kitokiomis sąlygomis atsakingas vartotojas.

**Atliekų tvarkymas**

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.