

KULLANMA TALİMATI

YERVOY 50 mg/10 mL IV infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon
Damar yoluyla kullanılır
Steril

- **Etkin madde:** Her mL’de 5 mg ipilimumab
10 mL’lik bir flakon 50 mg ipilimumab içerir.
- **Yardımcı maddeler:** tris-hidroklorür, sodyum klorür, mannitol (E421), pentetik asit, polisorbitat 80, sodyum hidroksit, hidroklorür asit ve enjeksiyonluk sudur.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek** veya **düşük doz** kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **YERVOY nedir ve ne için kullanılır?**
2. **YERVOY’u kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **YERVOY nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **YERVOY’un saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. YERVOY nedir ve ne için kullanılır?

YERVOY, bağışıklık hücrelerinizle kanser hücrelerine saldırmak ve onları yok etmek için bağışıklık sisteminize (immün sistem) yardımcı olan bir protein olan ipilimumab etkin maddesini içerir.

YERVOY infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon, hafif (az miktarda) partikül içerebilen, berrak ila hafif opak renksiz ila açık sarı bir sıvıdır.

YERVOY içinde 10 mL’lik ya da 40 mL’lik 1 flakon içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

YERVOY, yetişkinlerde kanser hastalığı daha önceki tedaviye yanıt vermemişse veya yanıt vermeyi durdurmuşsa, çıkarılamayan; ilerlemiş ve yayılmış (metastatik) melanomanın (bir cilt kanseri tipi) tedavisinde kullanılmaktadır.

YERVOY erişkinlerde nivolumab ile birlikte;

- ileri evre böbrek hücreli karsinomu (ileri evre böbrek kanseri) (65 yaş ve altında)
 - ilerlemiş ve yayılmış (metastatik) melanomayı (bir cilt kanseri tipi)
- tedavi etmek için kullanılır.

YERVOY nivolumab ile birlikte verilebileceğinden bu ilacın kullanma talimatını da okumanız önemlidir. Eğer nivolumab hakkında herhangi bir sorunuz varsa lütfen doktorunuza sorunuz.

2. YERVOY'u kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

YERVOY'u aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

- Eğer, ipilimumaba veya YERVOY'un içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı **alerjiniz** (aşırı duyarlılığınız) varsa veya bundan emin değilseniz, doktorunuzla konuşunuz.
- 18 yaşın altındakilerde kullanılmamalıdır.

YERVOY'u aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer;

- **Kalbinizle ilgili problemler**, örneğin ritim veya kalp atım hızında değişiklik veya anormal kalp ritmi.
- Kanama veya bağırsak delinmesine kadar ilerleyebilen **bağırsak iltihabı (kolit)**. Kolit belirti ve işaretleri, ishal (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), normale göre bağırsak hareketlerinin artması, dışkıda kan veya koyu renkli dışkı, karın bölgesinde ağrı veya hassasiyeti içerebilir,
- Nefes almada güçlük veya öksürük gibi **akciğer problemleri**. Bunlar akciğerlerde iltihaplanma belirtisi olabilir (pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı).
- Karaciğer yetmezliğine sebep olabilen **karaciğer iltihabı (hepatit)**. Hepatit belirti ve işaretleri; gözde ve ciltte sararma (sarılık), midenin sağ tarafında ağrı ve yorgunluğu içerebilir,
- Ciddi deri reaksiyonuna sebep olabilen **deri iltihabı** (toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu ve Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonları (DRESS) olarak bilinir). Ciddi deri reaksiyonu belirti ve işaretleri; kaşıntılı veya kaşıntısız deri döküntüsü, deride soyulma, deri kuruluğu, ateş, yorgunluk, yüzde ve lenf bezlerinde şişlik, eozinofillerde (bir beyaz kan hücresi türü) artış, karaciğer, böbrek veya akciğerde etkiler. DRESS adı verilen reaksiyonun aldığınız son dozdan haftalar veya aylar sonra gelişebileceği unutulmamalıdır.
- Paralize neden olabilen **sinir iltihabı**. Sinir problemlerinin belirtileri; kas zayıflığı, ellerde veya ayaklarda uyuşukluk veya karıncalanma, bilinç kaybı veya uyanmada zorlanmayı içerebilir,
- **Böbrek iltihaplanmanız veya probleminiz varsa**. Belirti ve işaretler anormal böbrek fonksiyon testlerini veya azalan idrar hacmini içerebilir.
- Bezlerin çalışmasını etkileyebilen özellikle, **hormon üreten bezlerde (özellikle hipofiz, adrenal ve tiroit bezleri) iltihaplanma**. Bezlerin düzgün çalışmamasına ilişkin belirti ve işaretler; baş ağrıları, bulanık veya çift görme, yorgunluk, azalan cinsel

YERVOY'un yiyecek ve içecek ile kullanılması **YERVOY'un, yiyecek veya içeceklerle herhangi bir etkileşimi yoktur.**

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Doktorunuz özel olarak önermediği sürece hamilelik döneminde YERVOY'u kullanmamalısınız. Hamile kadınlarda YERVOY'un etkileri bilinmemekle birlikte, etkin maddesi olan ipilimumab anne karnındaki bebeğe zarar verebilir. Gebelik planlıyorsanız doktorunuza danışınız.

Doğurganlık çağında olan bir kadınsanız YERVOY tedavisi sırasında **etkin doğum kontrol yöntemleri** uygulamalısınız.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

YERVOY'un anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, bebeğin anne sütüyle YERVOY'a anlamlı şekilde maruz kalması ve emziren bebek üzerinde herhangi bir etkinin oluşması beklenmemektedir. YERVOY tedavisi sırasında veya sonrasında bebeğinizi emzirip emziremeyeceğinizi doktorunuza sorunuz.

Araç ve makine kullanımı

İyi hissettiğinizden emin olmadıkça, YERVOY verildikten sonra araç veya makine kullanmayınız. Yorgunluk veya güçsüzlük hissi YERVOY'un çok yaygın bir yan etkisidir. Bu durumun araç ve makine kullanma yeteneğinizi etkilemesi mümkündür.

YERVOY'un içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

YERVOY verilmeden önce düşük sodyumlu (düşük tuzlu) bir diyetseyseniz, bu durumu doktorunuza bildiriniz. YERVOY her 10 mL flakonda 23 mg sodyum (pişirme/sofra tuzunun ana bileşeni) içerir. Bu miktar, bir yetişkin için önerilen diyetle günlük sodyum alımının en fazla %1,15'ine karşılık gelmektedir.

Bu tıbbi ürün mannitol (E421) içerir. Ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı:

YERVOY verilmeden önce, aşağıdaki durumlar söz konusuysa doktorunuza bildirin.

- Kortikosteroidler gibi bağışıklık sistemini baskılayan herhangi bir ilaç kullanıyorsanız. Bu ilaçlar YERVOY'un etkisini değiştirebilmektedir. Ancak, YERVOY ile tedavi edilirken doktorunuz, YERVOY ile yaşayabileceğiniz yan etkileri azaltmak amacıyla size kortikosteroid verebilir.
- Kanın pıhtılaşmasını engelleyen herhangi bir ilaç (antikoagülanlar) kullanıyorsanız. Bu ilaçlar midede veya bağırsakta kanama (YERVOY'un bir yan etkisi) olasılığını artırabilmektedir.
- Eğer size yakın zamanda vemurafenib (deri kanserinin tedavisi için bir başka ilaç) reçete

edilmişse, öncesinde vemurafenib kullanıldıktan sonra YERVOY verilirse deri ile ilgili yan etki riski artabilir.

Tedavi sırasında doktorunuza bildirmeden herhangi bir başka ilaç kullanmayınız.

İlk verilere göre, YERVOY'un melanoma tedavisi için önerilen bir başka ilaç olan vemurafenib ile kombinasyonu artan karaciğer toksisitesi nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. YERVOY nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

Doktorunuz hastalığınıza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır.

Size toplamda 4 doz olmak üzere 3 haftada bir YERVOY uygulanacaktır. Cildinizde yeni lezyonların ortaya çıktığını veya mevcut lezyonların büyüdüğünü fark edebilirsiniz. YERVOY tedavi sırasında bu beklenen bir durumdur. Doktorunuz, tedaviye gösterdiğiniz toleransa bağlı olarak, size toplamda 4 doz YERVOY uygulamaya devam edecektir.

Uygulama yolu ve metodu:

YERVOY nasıl verilir

YERVOY, deneyimli bir doktorun gözetimi altında bir hastane veya klinikte verilecektir.

Cilt kanseri için tek başına verildiğinde 90 dakikalık bir periyotta, damardan (intravenöz olarak) infüzyonla (seruma bağlı olarak) verilecektir.

YERVOY cilt kanseri tedavisi için nivolumabla kombinasyon halinde verildiğinde önerilen YERVOY dozu ilk 4 doz için 3 haftada bir vücut ağırlığınızın kilogramı başına 3 mg ipilimumab şeklindedir (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında önerilen nivolumab dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır (tek ajan fazı).

YERVOY ilerlemiş böbrek kanseri tedavisi için nivolumabla ile kombinasyon halinde verildiğinde, önerilen YERVOY dozu ilk dört 4 doz için size 3 haftada bir vücut ağırlığınızın kilogramı başına 1 mg ipilimumab şeklindedir bir 30 dakikalık bir periyotta bir infüzyon uygulanacaktır (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında, aldığınız doza bağlı olarak önerilen nivolumab dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır 30 veya 60 dakikalık bir periyotta bir infüzyon uygulanacaktır (tek ajan fazı).

YERVOY ne kadar verilir

YERVOY cilt kanseri tedavisi için tek başına verildiğinde önerilen doz, kg vücut ağırlığı başına 3 mg ipilimumab'dır.

Size verilecek YERVOY'un miktarı vücut ağırlığınıza göre hesaplanacaktır. Size uygulanan doza bağlı olarak YERVOY flakon içeriğinin tamamı veya bir kısmı, kullanımdan önce 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Gerekli dozun elde edilebilmesi için birden fazla flakon gerekli olabilir.

YERVOY ile toplam 4 doz olmak üzere 3 haftada bir tedavi alacaksınız. Derinizde yeni lezyonların çıktığını ya da mevcut olan lezyonların büyüdüğünü farkedebilirsiniz. YERVOY

ile tedavi edilirken bu durum beklenebilir. Tedaviyi tolere edebilme durumunuza göre doktorunuz toplam 4 doz için size YERVOY vermeye devam edecektir.

YERVOY cilt kanseri tedavisi için nivolumabla kombinasyon halinde verildiğinde önerilen YERVOY dozu ilk 4 doz için 3 haftada bir vücut ağırlığınızın kilogramı başına 3 mg ipilimumab şeklindedir (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında önerilen nivolumab dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır (tek ajan fazı).

YERVOY ilerlemiş böbrek kanseri tedavisi için nivolumabla kombinasyon halinde verildiğinde önerilen YERVOY dozu ilk 4 doz için 3 haftada bir vücut ağırlığınızın kilogramı başına 1 mg ipilimumab şeklindedir (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında önerilen nivolumab dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır (tek ajan fazı).

Değişik yaş grupları

Çocuklarda kullanımı: Daha fazla veri elde edilene kadar bu ilacın 18 yaş altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Yaşlılarda kullanım :

65 yaşının üzerinde hastalarda kullanımda YERVOY dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Özel kullanım durumları

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan kullanımda YERVOY dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımda özel doz ayarı gerekmez. Yalnız, başlangıçta bazı karaciğer enzim testlerinin sonuçlarına göre YERVOY dikkatli kullanılmalıdır.

Eğer YERVOY'un etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla YERVOY kullandıysanız:

YERVOY'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

YERVOY'u kullanmayı unutursanız:

YERVOY uygulanacak randevularınızın tamamına gelmeniz sizin için çok önemlidir. Bir randevuyu kaçırmamız durumunda, doktorunuza bir sonraki dozun ne zaman uygulanacağını sorunuz.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

YERVOY ile tedavi sonlandığındaki oluşabilecek etkiler:

Tedavinizin kesilmesi ilacın etkisini durdurabilmektedir. Doktorunuza danışmadan YERVOY tedavisini sonlandırmayınız.

Tedaviniz veya bu ilacın kullanımına ilişkin ilave sorularınız varsa doktorunuza sorunuz.

YERVOY nivolumab ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, önce nivolumab, ardından YERVOY verilecektir.

Lütfen bu ilacın kullanımını anlamak için diğer anti-kanser ilaçlarının kullanma talimatlarına bakınız. Diğer ilaçların kullanımı ile ilgili sorularınız varsa, lütfen doktorunuza sorunuz.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, YERVOY'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Doktorunuz tedavinizin risk ve yararlarını sizinle tartışacak ve size açıklayacaktır.

Önemli iltihaplanma belirtilerine dikkat ediniz

YERVOY etkisini bağışıklık sisteminin üzerinde gösterir ve vücudunuzun bazı bölümlerinde **iltihaplanmaya** neden olabilir. İltihaplanma vücudunuzda ciddi hasara sebep olabilmekle birlikte, bazı enflamatuvar koşullar yaşamı tehdit edebilir.

Aşağıdakilerden biri olursa YERVOY®'u kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Çok seyrek olarak ama ciddi ve yaşamı tehdit edebilecek potansiyelde alerjik reaksiyon görülebilir.

Tek başına 3 mg/kg YERVOY kullanan hastalar için klinik çalışmalarda aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Bu yan etkilerden herhangi birini yaşarsanız derhal doktorunuza bildiriniz. Belirtilerinizi diğer ilaçlarla tedavi etmeye çalışmayınız.

Çok yaygın :

- İştah kaybı
- İshal (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), kusma veya bulantı
- Deri döküntüsü, kaşıntı
- Yorgunluk veya güçsüzlük hissi, enjeksiyon yerinde reaksiyon, ateş

Yaygın :

- Tümör ağrısı
- Yorgunluk veya kilo almaya neden olabilen tiroit bezi fonksiyonunun azalması; Beynin tabanında yer alan hipofiz bezinin normalden az (yetersiz çalışması) işlev görmesi ya

da iltihabı (hipofizit)

- Su kaybı
- Zihin bulanıklığı
- Sinirlerde hasar (ağrı, yorgunluk ve kramplara neden olan), sersemlik, baş ağrısı,
- Bulanık görme, gözlerde ağrı
- Düşük kan basıncı, yüzde ve boyunda geçici kızarıklık, terleme ile birlikte yoğun sıcaklık hissi ve hızlı kalp atışı
- Nefes darlığı, öksürük
- Mide veya bağırsakta kanama, bağırsak iltihabı (kolit), kabızlık, mide yanması, mide ağrısı
- Anormal karaciğer fonksiyonu
- Bir organın iç yüzeyinde iltihaplanma
- Deri iltihabı ve kızarıklık, deride yamalar halinde renk değişikliği (vitiligo), kurdeşen (kaşıntı, kabartılı döküntü), saçlarda dökülme veya incelme, geceleri aşırı terleme, deride kuruluk
- Kas ve eklemlerde ağrı, kas spazmları
- Titreme, enerji kaybı, şişme, ağrı
- Grip benzeri hastalık
- Kilo kaybı

Yaygın olmayan

- Kanda ciddi bakteriyel enfeksiyon (sepsis, septik şok), beyin ve omurilik çevresinde iltihap, mide ve bağırsaklarda iltihap, bağırsak duvarı iltihabı (ateş, kusma ve mide ağrısına neden olan), idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu
- Kanda yüksek kalsiyum ve kolesterol düzeyi ve düşük kan şekeri düzeyi (paraneoplastik sendrom) gibi vücutta kansere bağlı bir grup belirti
- Alerjik reaksiyon
- Adrenal bezi (böbreklerin üzerinde yer alan bezler) tarafından üretilen hormonların salgısında azalma, kalp atışının hızlanmasına, terleme ve kilo kaybına neden olabilen aşırı aktif tiroit bezi fonksiyonu, seks hormonları üreten bezlerde bozukluk
- Hipotalamusun (beynin parçası) yetersiz işlev görmesine bağlı olarak böbrek üstü bezlerinin (adrenal bezi) işlevinde azalma
- Kanda yüksek potasyum ve fosfat düzeyleri ve düşük kalsiyum düzeyleri (tümör lizis sendromu) ile tanımlanan, kanser tedavisinden sonra meydana gelen bir grup metabolik komplikasyon
- Ruh sağlığında değişiklikler, depresyon, cinsel isteğin azalması
- Ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük veya paralize neden olabilen sinirlerde şiddetli ve olası ölümcül iltihaplanma (Guillain-Barre sendromu), bayılma, beyindeki sinirlerde iltihaplanma, beyinde aşırı sıvı birikmesi, hareketlerin koordinasyonunda zorlanma (ataksi), titreme, kısa süreli istemsiz kas kontraksiyonları, konuşmada zorlanma,
- Göz iltihabı (konjonktivit), gözlerde kanama, gözün renkli kısmında iltihaplanma, görmede azalma, gözlerde yabancı bir cisim hissi, gözlerde şişme ve yaşarma, göz kapaklarının iltihabı
- Düzensiz veya anormal kalp atışı
- Kan damarlarında iltihaplanma, kan damarları hastalığı, kol ve bacaklara kan akışında azalma, ayağa kalkıldığında kan basıncının düşmesi
- Nefes almada aşırı zorlanma, akciğerlerde sıvı birikmesi, akciğer iltihabı, saman nezlesi
- Bağırsakların delinmesi, mide duvarı zarının iltihabı, ince bağırsak iltihabı, bağırsak veya pankreas iltihabı (pankreatit), peptik ülser, ağız ülserleri ve uçuk (stomatit), yemek borusu iltihabı, bağırsak tıkanıklığı

- Karaciğer yetmezliği, karaciğer iltihabı, karaciğer büyümesi, ciltte ve gözlerde sararma (sarılık)
- Deride şiddetli ve olası ölümcül soyulma (toksik epidermal nekroliz)
- Kalça ve omuzda ağrı veya sertleşmeye neden olan kas iltihabı, eklemlerde ağrı (artralji)
- Tiroid bezinin şişmesi, böbrek veya santral sinir sistemi iltihabı
- Birden fazla organda iltihap
- İskelet kaslarının iltihabı
-
- Kas güçsüzlüğü,
- Böbrek fonksiyonu yetmezliği, böbrek hastalığı
- Adet görmeme
- Birden fazla organda fonksiyon bozukluğu, ilaç infüzyonu ile ilişkili reaksiyon
- Saç renginde değişiklik
- Mesane (idrara kesesi) iltihabı (bulaşıcı olmayan), belirti ve semptomlar arasında sık ve/veya ağrılı idrara çıkma, sık idrara çıkma isteği, idrarda kan, alt karın bölgesinde ağrı veya basınç yer alabilir

Seyrek

- Kan damarlarında iltihaplı hastalık (genelde baş atardamarları)
- Anüs ve rektum duvarı iltihabı (kanlı dışkı ve sık dışkılama isteği ile belirginleşir)
- Kenarları pullu kuru kırmızı lekelerle karakterize edilen deri hastalığı (psoriyazis)
- Deride iltihap ve kızarıklık (eritema multiforme)
- Şu özelliklerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği döküntü ile karakterize olan bir tür şiddetli deri reaksiyonu: ateş, yüzde ve lenf nodlarında şişlik, eozinofillerde (bir beyaz kan hücresi türü) artış, karaciğer, böbrek veya akciğerde etkiler (DRESS adı verilen bir reaksiyon)
- Gözün arkasındaki zarın kaybedilmesi (ciddi retina ayrılması)

Çok seyrek

- Ciddi, yaşamı tehdit etme olasılığı olan alerjik reaksiyon

Ayrıca, klinik çalışmalarda YERVOY'un farklı dozlarının (3mg/kg dozundaki YERVOY dışında) uygulandığı hastalarda aşağıdaki yaygın olmayan (100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir) yan etkiler bildirilmiştir.

- Üçlü semptomlar (menenjizm): boyun tutulması, ışığa karşı hassasiyet ve baş ağrısı, grip benzeri rahatsızlık
- Kalp kası iltihabı, kalp kası zayıflığı, kalbin çevresinde sıvı birikimi
- Karaciğer veya pankreas çeşitli organlarda iltihabi hücre yumruları (nodül)
- Karın içinde enfeksiyon
- Kollar, bacaklar ve yüzde ağrılı deri lezyonları (eritema nodosum)
- Aşırı aktif hipofiz bezi
- Paratiroid bezi fonksiyonunun azalması
- Göz iltihabı, göz kası iltihabı
- Duymada azalma
- El ve ayak parmaklarınızda uyuşma ve solgunluğa neden olan zayıf kan dolaşımı
- Kızarıklık, şişme ve blisterlere neden olan el ve ayak dokularında hasar

Bildirilen diğer yan etkiler arasında (sıklığı bilinmeyen) şunlar vardır:

- Organ nakli reddi

- Deride su dolu kabarcıkların oluştuğu bir çeşit hastalık (pemfigoid olarak adlandırılır)
- Bağışıklık sisteminin enfeksiyonla savaşan hücreler olan histiyositleri ve lenfositleri çok fazla ürettiği ve çeşitli belirti ve bulgulara yol açan bir hastalık (hemofagositik lenfositler olarak adlandırılır). Belirtiler büyümüş karaciğer ve/veya dalak, ciltte döküntü, lenf bezesi büyümesi, nefes almada problemler, kolay morarma, böbrek anormallikleri ve kalp problemleri.

Test sonuçlarındaki değişiklikler

YERVOY, doktorunuz tarafından gerçekleştirilen test sonuçlarında değişikliklere neden olabilir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

- Kırmızı kan hücrelerinin (oksijeni taşıyan), beyaz kan hücrelerinin (enfeksiyonla savaşmada önemli olan) veya trombositlerin (kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan hücreler) sayısında değişiklik
- Kanda karaciğer enzimi ve hormon düzeylerinin anormal şekilde değişmesi
- Anormal karaciğer fonksiyon testi
- Kanda anormal kalsiyum, sodyum, fosfat veya potasyum düzeyleri
- İdrarda kan veya protein bulunması
- Kan ve diğer vücut dokularının anormal şekilde yüksek alkaliliği
- Asidi normal şekilde kandan uzaklaştıramayan böbrekler
- Kendi bazı hücrelerinize karşı kanda antikor varlığı

YERVOY kombinasyonda kullanıldığında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir (yan etkilerin sıklık ve şiddeti verilen anti-kanser ilaçların kombinasyonuna göre değişebilir):

Çok yaygın

- Tiroid bezinin normalden daha az aktif olması (yorgunluğa veya kilo artışına neden olabilir), tiroid bezinin normalden daha fazla aktif olması (kalp atım hızının yüksek olmasına, terlemeye ve kilo kaybına neden olabilir), üst solunum yolu hastalıkları
- İştahta azalma
- Baş ağrısı, baş dönmesi
- Nefes darlığı (dispne), öksürük
- Bağırsaklarda iltihaplanma (kolit), diyare (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), kusma, bulantı, mide ağrısı, kabızlık
- Zaman zaman kabarcıklanma ile birlikte seyreden deri döküntüsü, kaşıntı, kuru cilt
- Eklemlerde ağrı (artralji), kaslarda ve kemiklerde ağrı (musküloskeletal ağrı)
- Yorgun veya güçsüz hissetme, ateş, ödem

Yaygın

- Ciddi akciğer enfeksiyonu (pnömoni), üst solunum yolu enfeksiyonları, gözde iltihaplanma (konjonktivit)
- Bazı beyaz kan hücrelerinde (eozinofil) artış, ateşle birlikte nötrofillerde azalma
- Alerjik reaksiyon, ilacın infüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar
- Adrenal bezler (böbreklerin üzerinde yer alan bezler) tarafından üretilen hormonların salgılanmasında azalma, beynin tabanında bulunan hipofiz bezinin normalden az aktivite sergilemesi (hipopituitarizm) veya iltihaplanması (hipofizit), tiroid bezinin şişmesi, diyabet (şeker hastalığı)
- Dehidratasyon (susuz kalma), kandaki albumin ve fosfat seviyelerinde azalma
- Karaciğerde iltihaplanma
- Sinirlerde iltihaplanma (kollarda ve bacaklarda hissizlik, güçsüzlük, karıncalanma veya

- yanma), baş dönmesi
- Gözde iltihaplanma (ağrıya ve kızarıklığa neden olan), bulanık görme, göz kuruluğu
- Yüksek kalp atım hızı
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- Akciğerlerde iltihaplanma (öksürük ve solunum güçlüğü ile karakterize akciğer iltihaplanması, akciğerler etrafında sıvı toplanması, kan pıhtıları
- Ağız ülserleri ve uçuk (stomatit), pankreas iltihaplanması (pankreatit), kabızlık, ağız kuruluğu
- Karaciğer iltihaplanması
- Cilt renginde yama formunda değişiklik (vitiligo), cilt kızarıklığı, olağan dışı saç dökülmesi veya incelmesi, ürtiker (kaşıntılı döküntü)
- Eklemlerde iltihap (artrit), kas spazmı, kas güçsüzlüğü
- Böbrek yetmezliği (böbrek fonksiyonunun ani kaybı dahil)
- Ödem (şişkinlik), ağrı, göğüs ağrısı, titreme

Yaygın olmayan

- Bronş iltihaplanması
- Beyni ve omuriliği çevreleyen koruyucu membranda geçici ve geri çevrilebilir nitelikte, enfeksiyöz olmayan iltihap (aseptik menenjit)
- Çeşitli organlarda ve dokularda, en yaygın olarak akciğerlerde, enflamatuvar hücrelerin birikmesi ile ilişkili kronik hastalıklar (sarkoidoz)
- Kanda artmış asit düzeyleri
- Kanda şeker hastalığı kaynaklı asit (diyabetik ketoasidoz)
- Paratiroid bezinin fonksiyonunun azalması
- Ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük ve paraliyze neden olan geçici bir sinir iltihaplanması (Guillain-Barré sendromu); hissizlik ve güçsüzlüğe neden olan sinir hasarı (polinöropati); sinir iltihaplanması; düşük ayak (peroneal sinir felci); vücudun kendi kendine saldırması nedeniyle ortaya çıkan ve hissizlik, güçsüzlük, karıncalanma veya yanma hissine neden olan sinir iltihaplanması (otoimmün nöropati); atrofinin eşlik etmediği kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu (myastenia gravis)
- Beyin iltihaplanması
- Kalp atımı ritminde veya hızında değişiklikler, düzensiz veya anormal kalp ritmi, kalp kası iltihaplanması, yavaş kalp atışı
- Bağırsak delinmesi, mide iltihabı (gastrit), 12 parmak bağırsağı iltihabı
- Yama şeklinde kabarıklık ve kızarmış cilt bölgelerinin görüldüğü cilt hastalığı, sıklıkla gümüşümsü pullar eşlik eden (psoriasis), ekstremitelerde başlayan ve bazen yüzde ve vücudun geri kalanında görülen kızamık döküntüsüne benzer kızamık ve genellikle kaşıntılı beneklerle seyreden ciddi bir cilt hastalığı (eritema multiforme)
- Ölümcül olma olasılığı bulunan ciddi cilt soyulması (Stevens-Johnson sendromu)
- Kronik eklem hastalığı (spondiloartropati), bağışıklık sisteminin vücut için sıvı, örneğin gözyaşı ve tükürük, üreten bezlere saldırdığı hastalık (Sjögren sendromu), kas ağrısı, kaslarda egzersiz kaynaklı olmayan hassasiyet veya güçsüzlük (miyopati), kaslarda iltihaplanma (miyozit), kaslarda ve eklemlerde sertlik, kas spazmı (rabdomiyoliz), ağrı veya katılığa neden olan kas iltihabı (Polimiyaljiya romatika)
- Böbrek iltihabı
- Mesane(idrar kesesi) iltihabı (bulaşıcı olmayan), belirti ve semptomlar arasında sık ve/veya ağrılı idrara çıkma, sık idrara çıkma isteği, idrarda kan, alt karın bölgesinde ağrı veya basınç yer alabilir

Seyrek:

- Ölümcül olma olasılığı bulunan ciddi cilt soyulması (toksik epidermal nekroliz)
- Gözün arkasındaki zarın kaybedilmesi (ciddi retina ayrılması)

Kombinasyonda kullanılan YERVOY ile bildirilen (bilinmeyen sıklıkta) diğer yan etkiler arasında şunlar vardır:

- Organ nakli reddi
- Kanda yüksek potasyum ve fosfat seviyeleri ve düşük kalsiyum seviyeleri ile tanımlanan ve kanser tedavisinden sonra oluşan bir grup metabolik komplikasyon (tümör lizis sendromu)
- Gözleri, deriyi ve kulaklardaki, beyindeki ve omurilikteki zarları etkileyen (büyük olasılıkla otoimmün kaynaklı) iltihabi bir bozukluk (Vogt-Koyanagi-Harada sendromu)
- Kalp örtüsünün iltihabı ve kalp çevresinde sıvı birikmesi (perikardiyal bozukluklar)
- Bağışıklık sisteminin enfeksiyonla savaşan hücreler olan histiyositleri ve lenfositleri çok fazla ürettiği ve çeşitli belirtilere yol açan bir hastalık (hemofagositik histiyositoz olarak adlandırılır.). Belirtiler şunları içerir; karaciğer ve/veya dalak büyümesi, deride döküntü, lenf düğümü (nodu) büyümesi, kolay morarma, böbrek anomalileri ve kalp problemleri.

~~KALP ÖRTÜSÜNÜN İLTIHABI VE KALP ÇEVRESİNDE SIVI BİRİKMESİ (PERİKARDİYAL BOZUKLUKLAR)~~

Test sonuçlarındaki değişiklikler

YERVOY kombinasyonda kullanıldığında, doktorunuz tarafından gerçekleştirilen test sonuçlarında değişikliklere neden olabilir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (kandaki karaciğer enzim düzeylerinde artış; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama-glutamiltansferaz veya alkalen fosfataz, kanda yüksek bilirubin düzeyleri)
- Anormal böbrek fonksiyon testleri (kanda artan kreatinin miktarı)
- Kanınızda yüksek (hiperglisemi) veya düşük (hipoglisemi) şeker düzeyleri
- Kırmızı kan hücrelerinin (oksijeni taşıyan), beyaz kan hücrelerinin (enfeksiyonla savaşmada önemli olan) veya trombositlerin (kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan hücreler) sayısında azalma
- Yağları yıkan enzim ve nişastayı yıkan enzim düzeylerinde artış
- Kanınızdaki magnezyum veya sodyum düzeylerinde artış ya da azalma
- Kalsiyum veya potasyum miktarında artış ya da azalma
- Vücut ağırlığında azalma
- Tiroid uyarıcı hormon miktarında artış

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca, karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonunu tıklayarak, ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildiriniz.

Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. YERVOY’un saklanması

YERVOY'u çocukların göremeyeceği veya erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra YERVOY'u kullanmayınız. Son kullanma tarihi belirtilen ayın son günüdür.

Buzdolabında saklayınız (2-8°C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

İnfüzyon çözeltisi (seyreltilmiş ya da seyreltilmemiş) hemen kullanılmazsa, buzdolabında (2-8°C) ya da 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanarak 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız. Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz YERVOY'u kullanmayınız.

Çevreyi korumak amacıyla kullanmadığınız YERVOY'u şehir suyuna veya çöpe atmayınız. Bu konuda eczacınıza danışınız.

Ruhsat sahibi: Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak/Sarıyer/İstanbul

Üretim yeri: Baxter Pharmaceutical Solution LLC, Bloomington/Indiana/ABD

Bu kullanma talimatı .././.... tarihinde onaylanmıştır.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR

Hazırlama aşaması, özellikle asepsi ile ilgili iyi uygulamalara ilişkin kurallara uygun olarak eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Dozun hesaplanması:

YERVOY monoterapisi veya nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY:

Hasta için reçete edilen doz mg/kg cinsinden verilir. Reçete edilen bu doza dayanılarak uygulanacak toplam doz hesaplanır. Hastaya tam doz uygulanabilmesi için birden fazla YERVOY konsantresi flakonu gerekli olabilir.

- Her bir 10 mL'lik YERVOY konsantresi flakonu 50 mg ipilimumab, her bir 40 mL'lik flakon ise 200 mg ipilimumab içermektedir.
- mg olarak toplam ipilimumab dozu = kg olarak hastanın ağırlığı x mg/kg olarak reçete edilen doz.
- Dozun hazırlanması için YERVOY konsantresinin hacmi (mL) = 5'e bölünmüş olarak toplam doz (mg) (YERVOY konsantresinin dozu 5 mg/ mL'dir).

İnfüzyonun hazırlanması:

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır.

YERVOY, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

- **Seyreltme yapılmaksızın** uygun bir steril enjektör kullanılarak bir infüzyon kabına aktarıldıktan sonra; veya
- **Orijinal konsantre** hacminin 5katına kadar seyreltme yapıldıktan sonra (1 hacim konsantreye 4 hacim seyreltici). Nihai konsantrasyon 1 ila 4 mg/mL arasında olmalıdır. YERVOY konsantresinin seyreltilmesi için aşağıdakiler kullanılabilir:
 - 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya,
 - 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1

- Uygun sayıda YERVOY flakonu yaklaşık 5 dakika kadar oda sıcaklığında bekletilir.
- YERVOY konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. YERVOY konsantresi, hafif (az miktarda) partikül içerebilen, berrak ila hafif opak renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Alışılmadık miktarda partikül veya renk bozukluğu belirtisi varsa konsantre kullanılmamalıdır.
- Uygun steril bir enjektör kullanılarak gerekli hacimde YERVOY konsantresi alınır.

AŞAMA 2:

- Konsantre, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya PVC olmayan) aktarılır.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlama kolaylığı için, konsantre ayrıca uygun hacimde sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi içeren kullanıma hazır torbaya doğrudan aktarılabilir.

- Elinizde döndürülerek infüzyon hafifçe karıştırılır.

Uygulama:

YERVOY infüzyonu intravenöz “push” veya “bolus enjeksiyon” olarak uygulanmamalıdır. YERVOY infüzyonu doza bağlı olarak 30 ya da 90 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır.

YERVOY infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için ayrı bir infüzyon hattı kullanılır.

Bir infüzyon seti ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtre kullanılır (por boyutu 0,2 µm ila 1,2 µm).

YERVOY infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC infüzyon setleri
- Polietersülfon (0,2 µm ila 1,2 µm) ve naylon (0,2 µm) in-line filtreler

İnfüzyon sonunda 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile hat yıkanır.

Saklama koşulları ve raf ömrü:

Açılmamış flakon

YERVOY **buzdolabında saklanmalıdır** (2-8°C). Işıktan korumak için flakonlar orijinal ambalajında saklanmalıdır. YERVOY dondurulmamalıdır.

Kutu ve flakon etiketi üzerindeki SON KULLANMA TARİHİNDEN sonra YERVOY’u kullanmayınız. Son kullanma tarihi, ilgili ayın son günüdür.

YERVOY İnfüzyonu

Mikrobiyolojik nedenlerle, açılan tıbbi ürün derhal infüze edilmeli ya da seyreltilerek infüze edilmelidir. Kimyasal ve fiziksel açıdan ele alındığında, seyreltilmemiş ya da seyreltilmiş infüzyon çözeltisinin (1ve 4 mg/mL arasında) geçerli stabilitesi, 25°C’nin altındaki oda sıcaklığında veya buzdolabında (2-8°C) 24 saat olarak kanıtlanmıştır. İnfüzyon çözeltisi (seyreltilmiş ya da seyreltilmemiş) hemen kullanılmazsa, buzdolabında (2-8°C) ya da 25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanarak 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Diğer geçerli saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Bertaraf:

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız. Kullanılmayan ilaç veya atık materyaller, yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.