

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

YERVOY 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione ipilimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è YERVOY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY
3. Come usare YERVOY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare YERVOY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è YERVOY e a cosa serve

YERVOY contiene il principio attivo ipilimumab, una proteina che aiuta il sistema immunitario ad attaccare e distruggere le cellule cancerogene attraverso l'azione delle cellule immunitarie.

Ipilimumab da solo è utilizzato per il trattamento del melanoma avanzato (un tipo di cancro della pelle) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Ipilimumab in associazione a nivolumab è utilizzato per il trattamento

- del melanoma avanzato (un tipo di cancro della pelle) negli adulti
- del carcinoma a cellule renali avanzato (cancro del rene avanzato) negli adulti
- del mesotelioma maligno della pleura (un tipo di cancro che colpisce il rivestimento del polmone) negli adulti
- del carcinoma del colon-retto avanzato (cancro del colon o del retto) negli adulti
- del carcinoma avanzato esofageo (cancro dell'esofago) negli adulti.

Ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia è utilizzato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato (un tipo di cancro del polmone) negli adulti.

Poiché YERVOY può essere somministrato in associazione ad altri medicinali anti-cancro, è importante che legga anche il foglio illustrativo di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY

Non deve esserle somministrato YERVOY

- se è **allergico** ad ipilimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare YERVOY poiché può causare:

- **Problemi al cuore** quali modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco o anomalie del ritmo cardiaco.
- **Infiemmazione dell'intestino (colite)** che può aggravarsi fino a sanguinamenti o perforazione intestinale. Segni e sintomi di colite possono includere diarrea (feci acquose, liquide o molli), un numero di movimenti intestinali aumentato rispetto al solito, presenza di sangue nelle feci o feci di colore più scuro, dolore o dolorabilità nell'area dello stomaco.
- **Problemi ai polmoni** quali difficoltà di respirazione o tosse. Questi possono essere segni di infiammazione dei polmoni (polmonite o malattia polmonare interstiziale).
- **Infiemmazione del fegato (epatite)** che può portare a insufficienza epatica. Segni e sintomi di epatite possono includere colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nella parte destra dell'area dello stomaco, stanchezza.
- **Infiemmazione della pelle** che può portare a reazione cutanea grave (nota come necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)). Segni e sintomi di reazione cutanea grave possono includere eruzione cutanea con o senza prurito, desquamazione cutanea, secchezza della pelle, febbre, affaticamento, gonfiore della faccia o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi) ed effetti su fegato, reni o polmoni. Tenga presente che la reazione chiamata DRESS può svilupparsi settimane o mesi dopo la sua ultima dose.
- **Infiemmazione dei nervi** che può portare a paralisi. Sintomi di problemi ai nervi possono includere debolezza muscolare, torpore o formicolio alle mani o ai piedi, perdita di coscienza o difficoltà al risveglio.
- **Infiemmazione o problemi ai reni.** Segni e sintomi possono includere alterazione delle prove di funzionalità renale o ridotta quantità di urina.
- **Infiemmazione delle ghiandole che producono gli ormoni** (specialmente ghiandole pituitaria, surrenale e tiroide) che può avere effetto su come queste ghiandole lavorano. Segni e sintomi che le ghiandole non stanno lavorando in maniera appropriata possono includere mal di testa, visione doppia o offuscata, stanchezza, ridotto stimolo sessuale, alterazioni del comportamento.
- **Diabete di tipo 1, inclusa chetoacidosi diabetica** (acido nel sangue causato dal diabete).
- **Infiemmazione dei muscoli** quale miocardite (infiammazione del muscolo del cuore), miosite (infiammazione dei muscoli) e rbdomiolisi (rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare). Segni e sintomi possono includere dolore muscolare, rigidità, debolezza, dolore toracico o affaticamento grave.
- **Infiemmazione oculare.** Segni e sintomi possono includere arrossamento degli occhi, dolore oculare, alterazioni della vista, offuscamento o perdita temporanea della vista.
- **Linfoistiocitosi emofagocitica.** Una malattia rara nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.
- **Rigetto del trapianto di organo.**

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi segni o sintomi o se essi peggiorano. **Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.** Il medico può prescrivere altri medicinali per prevenire complicazioni più gravi e ridurre i suoi sintomi, può sospendere la dose successiva di YERVOY o può interrompere del tutto il trattamento con YERVOY.

Tenga presente che questi segni e sintomi sono **a volte ritardati** e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento dovrà anche sottoporsi a delle **analisi del sangue**.

Prima che le sia somministrato YERVOY, verifichi con il medico o l'infermiere

- se è affetto da una **malattia autoimmune** (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- se ha, o ha avuto in precedenza, **un'infezione virale cronica del fegato**, incluse epatite B (HBV) o epatite C (HCV);
- se ha un'infezione da **virus dell'immunodeficienza umana** (HIV) o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).
- se ha precedentemente riportato una reazione avversa cutanea grave durante una precedente terapia per il cancro.
- se ha avuto in passato un'infezione dei polmoni

Bambini ed adolescenti

YERVOY non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

Altri medicinali e YERVOY

Prima che le sia somministrato YERVOY, informi il medico

- se sta assumendo qualsiasi medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di YERVOY. Tuttavia, una volta che è stato trattato con YERVOY, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che potrebbe avere con YERVOY.
- se sta assumendo qualsiasi medicinale che blocca la coagulazione del sangue (anticoagulanti). Questi medicinali possono aumentare la probabilità di sanguinamenti nello stomaco o intestino, che sono un effetto indesiderato di YERVOY.
- se le è stato prescritto di recente Zelboraf (vemurafenib, un altro medicinale per il trattamento del cancro della pelle). Quando YERVOY è somministrato dopo una precedente somministrazione di vemurafenib può esserci un aumentato rischio di effetti indesiderati cutanei.

Informi inoltre il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Non prenda nessun altro medicinale durante il trattamento senza aver prima parlato con il medico. Sulla base di dati preliminari, la somministrazione concomitante di YERVOY (ipilimumab) e vemurafenib non è raccomandata a causa di un'aumentata tossicità per il fegato.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Non deve utilizzare YERVOY se è in corso una gravidanza a meno che il medico lo raccomandi in modo specifico. Gli effetti di YERVOY nelle donne in gravidanza non sono noti, ma è possibile che il principio attivo ipilimumab provochi danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile deve usare un **metodo contraccettivo efficace** durante il trattamento con YERVOY.
- Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con YERVOY, **informi il medico**.

Non è noto se ipilimumab passi nel latte materno. Tuttavia, non è attesa un'esposizione significativa ad ipilimumab del lattante attraverso il latte materno e si ritiene che non vi siano effetti sui bambini allattati con latte materno. Chieda al medico se può allattare con latte materno durante o dopo il trattamento con YERVOY.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi, non vada in bicicletta e non utilizzi macchinari dopo la somministrazione di YERVOY se non è sicuro di sentirsi bene. Una sensazione di stanchezza o di debolezza è un effetto indesiderato molto comune di YERVOY. Ciò può influire sulla capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di utilizzare macchinari.

YERVOY contiene sodio

Se segue una dieta iposodica (una dieta povera di sale), **informi il medico** prima della somministrazione di YERVOY.

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 10 mL. Questo equivale all'1,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 92 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 40 mL. Questo equivale al 4,60% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare YERVOY

Come viene somministrato YERVOY

YERVOY sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

Quando YERVOY è somministrato da solo per il trattamento del cancro della pelle, YERVOY sarà somministrato mediante infusione (iniezione goccia a goccia) in vena (per via endovenosa) della durata di 30 minuti.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab, per il trattamento del cancro della pelle, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab, per il trattamento del cancro del rene avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del colon o del retto avanzato negli adulti, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura o del cancro dell'esofago avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, ipilimumab sarà somministrato in associazione a nivolumab mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane.

Quanto YERVOY viene somministrato

Quando Yervoy è somministrato da solo per il trattamento del cancro della pelle, la dose raccomandata è 3 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo.

La quantità di YERVOY da somministrare sarà calcolata in base al peso corporeo. A seconda della dose, prima della somministrazione, il contenuto del flaconcino di YERVOY può essere diluito totalmente o in parte con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per ottenere la dose richiesta può essere necessario più di un flaconcino.

Il trattamento con YERVOY sarà somministrato una volta ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. Potrebbe notare la comparsa di nuove lesioni o la crescita di lesioni esistenti sulla sua pelle, cose che possono essere attese mentre è in trattamento con YERVOY. Il medico continuerà a somministrarle YERVOY per un totale di 4 dosi, secondo la sua tolleranza al trattamento.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro della pelle, la dose raccomandata di YERVOY è di 3 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del rene avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del colon o del retto avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura o del cancro dell'esofago avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo ogni 6 settimane.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo. Riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 6 settimane.

Se salta una somministrazione di YERVOY

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti per la somministrazione di YERVOY. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la somministrazione successiva.

Se interrompe il trattamento con YERVOY

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con YERVOY prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento o sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab o in associazione a nivolumab e chemioterapia, deve essere somministrato per primo nivolumab, seguito da YERVOY e quindi la chemioterapia.

Faccia riferimento al foglio illustrativo degli altri medicinali anti-cancro per comprendere l'uso di questi altri medicinali. Se ha dubbi su questi medicinali, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione

YERVOY agisce sul sistema immunitario e può causare **infiammazione** in alcune parti dell'organismo. L'infiammazione può provocare gravi danni all'organismo ed alcune condizioni infiammatorie possono mettere in pericolo la vita.

Nei pazienti che avevano ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab da solo sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- perdita di appetito
- diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito o sensazione di malessere (nausea)
- eritema cutaneo, prurito
- sensazione di stanchezza o debolezza, reazioni nel sito di iniezione, febbre

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- dolore nella sede del tumore
- ipofunzionalità della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso, ipofunzionalità dell'ipofisi (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello
- disidratazione
- confusione
- danno ai nervi (che causa dolore, debolezza e crampi), capogiri, mal di testa
- visione offuscata, dolore agli occhi
- pressione arteriosa bassa, arrossamento temporaneo del viso e del collo, sensazione di caldo intenso con sudorazione e battito cardiaco accelerato
- respiro corto (dispnea), tosse
- sanguinamento gastrico o intestinale, infiammazione degli intestini (colite), stipsi, sensazione di bruciore allo stomaco, dolore allo stomaco
- anomalie della funzionalità del fegato
- infiammazione del rivestimento superficiale interno di un particolare organo
- infiammazione e rossore della pelle, alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con pomfi), perdita o assottigliamento dei capelli, sudorazione notturna eccessiva, secchezza della pelle
- dolore muscolare ed articolare (artralgia), spasmi muscolari
- tremore, mancanza di energia, edema (gonfiore), dolore
- malattia simil influenzale
- diminuzione del peso corporeo

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- grave infezione batterica del sangue (sepsi, shock settico), infiammazione nell'area circostante il cervello o il midollo spinale, infiammazione dello stomaco e dell'intestino, infiammazione della parete intestinale (che causa febbre, vomito e dolore di stomaco), infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie, infezione ai polmoni (infezione polmonare)
- un gruppo di sintomi causati dalla presenza del cancro nell'organismo quali elevati livelli nel sangue di calcio e colesterolo, e bassi livelli nel sangue di zuccheri (sindrome paraneoplastica)

- reazione allergica
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), iperfunzionalità della tiroide che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso, deficit delle ghiandole che producono gli ormoni sessuali
- ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali causata da un'ipoattività dell'ipotalamo (parte del cervello)
- un gruppo di complicanze metaboliche che insorgono dopo il trattamento antitumorale caratterizzate da elevati livelli nel sangue di potassio e fosfato, e bassi livelli nel sangue di calcio (sindrome da lisi tumorale)
- alterazioni della salute mentale, depressione, ridotto stimolo sessuale
- grave e potenzialmente fatale infiammazione dei nervi che causa dolore, debolezza o paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré), svenimento, infiammazione dei nervi cranici, eccessivo accumulo di liquido nel cervello, difficoltà di coordinazione dei movimenti (atassia), tremore, breve contrazione involontaria dei muscoli, difficoltà nel parlare
- infiammazione dell'occhio (congiuntivite), sanguinamento oculare, infiammazione della parte colorata dell'occhio, riduzione della vista, sensazione di corpo estraneo negli occhi, occhi gonfi e lacrimanti, gonfiore degli occhi, infiammazione delle palpebre
- battito cardiaco irregolare o anomalo
- infiammazione dei vasi sanguigni, malattia dei vasi sanguigni, riduzione dell'apporto di sangue agli arti, diminuzione della pressione arteriosa al momento di alzarsi
- estrema difficoltà respiratoria, accumulo di liquido nei polmoni, infiammazione dei polmoni, febbre da fieno
- perforazione intestinale, infiammazione della membrana della parete dello stomaco, infiammazione del piccolo intestino, infiammazione dell'intestino o del pancreas (pancreatite), ulcera peptica, ulcere della bocca e herpes labiali (stomatite), infiammazione dell'esofago, blocco intestinale
- insufficienza epatica, infiammazione del fegato, ingrossamento del fegato, colorazione gialla della pelle o degli occhi (ittero)
- grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (necrolisi epidermica tossica)
- infiammazione dei muscoli che provoca dolore o rigidità dell'anca e della spalla, dolori alle articolazioni (artralgia)
- gonfiore della tiroide, infiammazione del rene o del sistema nervoso centrale
- infiammazione multiorgano
- infiammazione dei muscoli scheletrici
- debolezza muscolare
- insufficienza della funzionalità renale, malattia renale
- assenza di cicli mestruali
- disfunzione di più organi, reazione correlata all'infusione del medicinale
- cambiamenti del colore dei capelli
- infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- malattia infiammatoria dei vasi sanguigni (più comunemente delle arterie della testa)
- infiammazione dell'ano e della parete del retto (caratterizzata da sangue nelle feci e frequente stimolo alla defecazione)
- malattia della pelle caratterizzata da chiazze secche e rosse ricoperte di squame (psoriasi)
- infiammazione e rossore della pelle (eritema multiforme)
- un tipo di reazione grave della pelle caratterizzata da eruzione cutanea accompagnata da una o più delle seguenti caratteristiche: febbre, gonfiore della faccia o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), effetti su fegato, reni o polmoni (una reazione chiamata DRESS).

- distacco della membrana nella parte posteriore dell'occhio (distacco della retina essudativo)
- sintomi del diabete di tipo 1 o della chetoacidosi diabetica che includono sensazione di fame o sete maggiore del solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso, sensazione di stanchezza, sensazione di malessere, dolore di stomaco, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza insolita, alito che ha un odore dolce, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Molto rari (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- grave reazione allergica, che potenzialmente può mettere in pericolo la vita

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100) sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto dosi di YERVOY diverse da 3 mg/kg nel corso di studi clinici:

- triade di sintomi (meningismo): rigidità del collo, intolleranza alla luce intensa e mal di testa, malessere di tipo influenzale
- infiammazione del muscolo cardiaco, debolezza del muscolo cardiaco, liquido intorno al cuore
- infiammazione del fegato o del pancreas, noduli di cellule infiammatorie nei vari organi del corpo
- infezione all'interno dell'addome
- lesioni cutanee dolorose delle braccia e delle gambe e del viso (eritema nodoso)
- iperattività dell'ipofisi
- ridotta funzionalità della paratiroide
- infiammazione degli occhi, infiammazione del muscolo degli occhi
- diminuzione dell'udito
- cattiva circolazione del sangue che rende intorpidite o pallide le dita dei piedi e delle mani
- danno ai tessuti delle mani e dei piedi che provoca rossore, gonfiore e vesciche

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati (frequenza non nota) includono:

- rigetto del trapianto di organo
- un tipo di malattia caratterizzata da vesciche sulla pelle (chiamata pemfigoide)
- una condizione nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva di cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che può causare svariati sintomi (chiamata linfoistiocitosi emofagocitica). I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e costipazione (mielite)

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Alterazioni dei risultati degli esami

YERVOY può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- una variazione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)

- una variazione anomala degli ormoni e dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- anomalie dei test di funzionalità del fegato
- livelli anomali di calcio, sodio, fosfato o potassio nel sangue
- presenza di sangue o proteine nelle urine
- un'anomala elevazione dell'alcalinità del sangue e di altri tessuti corporei
- reni che non sono in grado di rimuovere normalmente gli acidi dal sangue
- presenza nel sangue di anticorpi contro alcune cellule del proprio organismo

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati **con ipilimumab in associazione** (la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati può variare con l'associazione dei medicinali anti-cancro ricevuti):

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione delle alte vie respiratorie, infezione ai polmoni (infezione polmonare)
- ridotto funzionamento della tiroide (che può causare stanchezza o aumento di peso), aumentato funzionamento della tiroide (che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso)
- riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- perdita di appetito, alti (iperglicemia) o bassi (ipoglicemia) livelli di zucchero nel sangue
- mal di testa, capogiro
- pressione del sangue elevata (ipertensione)
- respiro corto (dispnea), tosse
- infiammazione dell'intestino (colite), diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito o sensazione di malessere (nausea), dolore di stomaco, stipsi
- eruzione cutanea qualche volta con vesciche, prurito, pelle secca
- dolore ai muscoli e alle ossa (dolore muscoloscheletrico), dolore alle articolazioni (artralgia)
- sensazione di stanchezza o di debolezza, febbre, edema (gonfiore)

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- bronchite, infiammazione dell'occhio (congiuntivite)
- aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), riduzione dei neutrofili con febbre
- reazione allergica, reazioni correlate all'infusione del medicinale
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), ridotto funzionamento (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, gonfiore della tiroide, diabete
- disidratazione, riduzione dei livelli di albumina e fosfato nel sangue
- infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, sensazione di formicolio o dolore bruciante alle braccia ed alle gambe)
- infiammazione dell'occhio che causa dolore o rossore, visione offuscata, occhio secco
- battito cardiaco veloce
- infiammazione dei polmoni (polmonite caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà nel respirare), coaguli di sangue, liquidi intorno ai polmoni
- ulcere della bocca e herpes labiali (stomatite), infiammazione del pancreas (pancreatite), bocca secca, infiammazione dello stomaco (gastrite)
- infiammazione del fegato
- alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), arrossamento della pelle, perdita inusuale o assottigliamento dei capelli, orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con pomfi)
- infiammazione delle articolazioni (artrite), spasmi muscolari, debolezza muscolare
- insufficienza renale (inclusa una brusca perdita della funzione renale)
- dolore, dolore toracico, brividi
- diminuzione del peso corporeo

→ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- infiammazione non infettiva temporanea e reversibile delle membrane protettive che circondano il cervello ed il midollo spinale (meningite asettica)
- malattie croniche associate ad un accumulo di cellule infiammatorie in vari organi e tessuti, più comunemente i polmoni (sarcoidosi)
- acido nel sangue prodotto dal diabete (chetoacidosi diabetica)
- ridotta funzionalità della paratiroide
- aumento dei livelli di acido nel sangue
- infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré); danno ai nervi che causa intorpidimento e debolezza (polineuropatia); infiammazione dei nervi; piede cadente (paralisi del nervo peroneo); infiammazione dei nervi, provocata da un attacco dell'organismo verso se stesso, che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore bruciante (neuropatia autoimmune); debolezza muscolare e stanchezza senza atrofia (miastenia gravis)
- infiammazione del cervello
- modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco, ritmo cardiaco irregolare o anomalo, infiammazione del muscolo cardiaco, ritmo cardiaco lento
- perforazione intestinale, infiammazione del duodeno
- malattia della pelle con chiazze ispessite di pelle arrossata, spesso con scaglie argentee (psoriasi), grave condizione della pelle che causa macchie rosse, spesso pruriginose, simili a quelle dell'eruzione di morbillo, che inizia agli arti e, talvolta, sul viso e sul resto del corpo (eritema multiforme)
- grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (sindrome di Stevens-Johnson)
- malattia cronica delle articolazioni (spondiloartropatia), malattia nella quale il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono i liquidi per l'organismo, come le lacrime e la saliva (sindrome di Sjogren), dolori muscolari, dolorabilità o debolezza muscolare, non causati da esercizio (miopatia), infiammazione dei muscoli (miosite), rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare (rabdomiolisi), infiammazione dei muscoli che causa dolore o rigidità (polimialgia reumatica)
- infiammazione del rene
- infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

→ Informi immediatamente il medico se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1000)

- grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (necrolisi epidermica tossica)
- distacco della membrana nella parte posteriore dell'occhio (distacco della retina essudativo)
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e costipazione (mielite)

→ Informi immediatamente il medico se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati (frequenza non nota) con ipilimumab in associazione includono:

- rigetto del trapianto di organo
- un gruppo di complicanze metaboliche che insorgono dopo il trattamento antitumorale caratterizzate da elevati livelli nel sangue di potassio e fosfato, e bassi livelli nel sangue di calcio (sindrome da lisi tumorale)

- un disordine infiammatorio (più comunemente di origine autoimmune) che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada)
- infiammazione del rivestimento del cuore e accumulo di liquido intorno al cuore (malattie del pericardio)
- una condizione nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva di cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che può causare svariati sintomi (chiamata linfoistocitosi emofagocitica). I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.

Alterazioni dei risultati degli esami

YERVOY in associazione può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- anomalie dei test di funzionalità del fegato (aumento degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi, gamma-glutamilttransferasi, o fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli nel sangue del prodotto di scarto bilirubina)
- anomalie dei test di funzionalità dei reni (aumento della creatinina nel sangue)
- livelli aumentati dell'enzima che decompone i grassi e dell'enzima che decompone l'amido
- aumento o diminuzione della quantità di calcio o potassio
- aumento o diminuzione dei livelli di magnesio o sodio nel sangue
- aumento della quantità dell'ormone che stimola la tiroide

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare YERVOY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene YERVOY

- Il principio attivo è ipilimumab.
Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino da 10 mL contiene 50 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino da 40 mL contiene 200 mg di ipilimumab.
- Gli altri componenti sono: Tris cloridrato, sodio cloruro (vedere paragrafo 2 "YERVOY contiene sodio"), mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di YERVOY e contenuto della confezione

YERVOY concentrato per soluzione per infusione è da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, e può contenere (poche) particelle leggere.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro da 10 mL o 1 flaconcino di vetro da 40 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Calcolo della dose:

Ipilimumab in monoterapia o ipilimumab in associazione a nivolumab:

La **dose prescritta** per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di YERVOY concentrato.

- Ogni flaconcino da 10 mL di YERVOY concentrato fornisce 50 mg di ipilimumab; ogni flaconcino da 40 mL fornisce 200 mg di ipilimumab.
- **Dose totale di ipilimumab** in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- **Volume di YERVOY concentrato** per preparare la dose (mL) = dose totale in mg, diviso 5 (il dosaggio di YERVOY concentrato è 5 mg/mL).

Preparazione dell'infusione:

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione dell'infusione.

YERVOY può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- **senza diluizione**, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione utilizzando un'apposita siringa sterile;
oppure
- **dopo la diluizione** fino a 5 volte il volume originale del concentrato (fino a 4 parti di diluente per 1 parte di concentrato). La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 4 mg/mL. Per diluire il concentrato di YERVOY è possibile utilizzare:
 - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); oppure
 - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

FASE 1

- Lasciare a temperatura ambiente per circa 5 minuti il numero necessario di flaconcini di YERVOY.
- Ispezionare YERVOY concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di alterazione del colore. YERVOY concentrato è un liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere. Non utilizzare in presenza di una quantità insolita di particelle e di segni di alterazione del colore.
- Prelevare il volume richiesto di YERVOY concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in una sacca EV (PVC o non PVC).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale.

Somministrazione:

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo. Somministrare l'infusione di YERVOY per via endovenosa **mediante infusione della durata di 30 minuti**.

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa contemporaneamente ad altri medicinali. Utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di YERVOY è compatibile con:

- set per infusione in PVC
- filtri in linea di polietersulfone (0,2 µm-1,2 µm) e nylon (0,2 µm)

Alla fine dell'infusione, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Condizioni di conservazione e periodo di validità:

Flaconcino chiuso

YERVOY deve essere **conservato in frigorifero** (2°C - 8°C). I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. YERVOY non deve essere congelato.

Non utilizzare YERVOY dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Infusione di YERVOY

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale **deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente**. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione per infusione non diluita o diluita (tra 1 e 4 mg/mL) è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o quando refrigerata (2°C - 8°C). Se non è utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione (non diluita o diluita) deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C) oppure a temperatura ambiente (20°C - 25°C). L'utilizzo in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Smaltimento:

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco