

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYNYZ 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 20 ml съдържа 500 mg ретифанлимаб (retifanlimab).

Всеки милилитър концентрат съдържа 25 mg ретифанлимаб.

Ретифанлимаб е антипротеин на протеина на програмираната клетъчна смърт 1 (PD-1), имуноглобулин G4 (IgG4) хуманизирано моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна суспензионна култура от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, с рН 5,1 и осмолалитет между 275 и 355 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZYNYZ е показан като монотерапия за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастатичен или рецидивиращ локално авансирал Merkel-клетъчен карцином (Merkel cell carcinoma, MCC), който не подлежи на хирургично лечение или лъчетерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на рак.

Дозировка

Препоръчителната доза е 500 mg ретифанлимаб на всеки 4 седмици, приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност в продължение на до 2 години.

Изменения на дозата

Не е показано повишаване или намаляване на дозата ретифанлимаб.

Препоръчителните изменения на дозата за овладяване на имуносвързани нежелани реакции, са предоставени в Таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1: Препоръчителни изменения на дозата

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
Пневмонит	Степен 2	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1.
	Степени 3 или 4	Преустановете окончателно.
Колит	Степени 2 или 3	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1.
	Повтаряща се степен 3 или степен 4	Преустановете окончателно.
Хепатит без туморно засягане на черния дроб ИЛИ Повишен общ билирубин	Степен 3 с AST или ALT над 3, но не повече от 8 пъти ULN ИЛИ Повишаване на ТВ до над 1,5 и до 3 пъти ULN	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Преустановете окончателно, ако проблемът не е отстранен в рамките на 12 седмици след започване на лечение със кортикостероиди или при невъзможност за намаляване на преднизон до по-малко от 10 mg/ден (или еквивалент) в рамките на 12 седмици от началото на лечението със стероиди.
	Степен 4 с AST или ALT завишаване до повече от 8 пъти ULN ИЛИ ТВ по-голям от 3 пъти ULN	Преустановете окончателно.
Хепатит с туморно засягане на черния дроб ИЛИ Повишен общ билирубин	Степен 3 с AST или ALT над 5 и до 10 пъти ULN ИЛИ ТВ над 1,5, но не повече от 3 пъти ULN	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Преустановете окончателно, ако проблемът не е отстранен в рамките на 12 седмици след започване на лечение със стероиди или при невъзможност за намаляване на преднизон до по-малко от 10 mg/ден (или еквивалент) в рамките на 12 седмици от началото на лечението със стероиди.
	Степен 4 с повишаване на AST или ALT до над 10 пъти ULN ИЛИ ТВ надт 3 пъти ULN	Преустановете окончателно.
Ендокринопатии • Надбъбречна недостатъчност • Хипотиреозидизъм • Хипертиреозидизъм • Захарен диабет тип 1 • Хипергликемия	Надбъбречна недостатъчност степен 2	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1 или по друг начин до клинично стабилни нива.
	Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Преустановете окончателно,

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
<ul style="list-style-type: none"> Хипофизит 		ако проблемът не е отстранен в рамките на 12 седмици след започване на лечение със стероиди или при невъзможност за намаляване на преднизон до по-малко от 10 mg/ден (или еквивалент) в рамките на 12 седмици от началото на лечението със стероиди.
	Хипотиреозидизъм степен 3 или 4	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1 или по друг начин до клинично стабилни нива.
	Хипертиреозидизъм степен 3 или 4	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1 или по друг начин до клинично стабилни нива.
	Захарен диабет тип 1 (или хипергликемия) степен 3 или 4	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1 или по друг начин до клинично стабилни нива.
	Хипофизит степен 2 (асимптоматичен)	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Може да се започне отново след овладяване чрез хормонозаместителна терапия.
	Хипофизит степен 2 (симптоматичен, напр. главоболие, зрителни смущения)	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Може да се започне отново след овладяване чрез хормонозаместителна терапия, ако е показано и ако е завършено намаляването на стероидите.
	Хипофизит степен 3 или 4 (симптоматичен)	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1. Преустановете окончателно, ако проблемът не е отстранен в рамките на 12 седмици след започване на лечение със стероиди или при невъзможност за намаляване на преднизон до по-малко от 10 mg/ден (или еквивалент) в рамките на 12 седмици от началото на лечението със стероиди.
Нефрит с бъбречна дисфункция	Повишен креатинин в кръвта степен 2	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1.

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
	Повишен креатинин в кръвта степен 3 или 4	Преустановете окончателно. ^б
Кожни реакции	Степен 3 кожни реакции или съмнение за SJS или съмнение за TEN	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1.
	Персистираща степен 2 (≥ 2 седмици)	
	Степен 4 кожни реакции или потвърден SJS или потвърдена TEN	Преустановете окончателно.
Миокардит	Потвърден миокардит от степен 2, степен 3 или 4	Преустановете окончателно.
Други имуносвързани нежелани реакции (включително миозит, енцефалит, демиелинизираща невропатия, синдром на Guillain Barré саркоидоза, автоимунна хемолитична анемия, панкреатит, увеит, диабетна кетоацидоза, артралгия)	Степен 3	Изчакайте, докато нежеланите реакции стигнат до степен 0-1.
	Степен 4	Преустановете окончателно.
Персистиращи имуносвързани нежелани реакции степен 2 или 3 (с изключение на ендокринопатии)	Степен 2 или 3 (≥ 12 седмици след последната доза)	Преустановете окончателно.
	Повтаряща се степен 3 или 4	
	Повтарящ се пневмонит степен 2	
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1	Прекъснете или намалете скоростта на инфузията.
	Степен 2	Първа поява: Прекъснете инфузията и продължете с 50% от първоначалната скорост, ако симптомите отшумят в рамките на 1 час. Последващи появи след препоръчаната профилактика: Преустановете окончателно.
	Степен 3	Преустановете окончателно. Ако реагира бързо на симптоматично лечение и/или на кратко прекъсване на инфузията, не е необходимо ретифанлимаб да се преустановява окончателно.

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
	Степен 4	Преустановете окончателно.

AST = аспартат аминотрансфераза; ALT = аланин аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата; TB = общ билирубин; SJS = синдром на Stevens-Johnson; TEN = токсична епидермална некролиза.

^a Токсичност, класифицирана според Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) v5 на Националния институт по рак (NCI).

^b Преустановете окончателно само ако ретифанлимаб е пряко свързан с бъбречна токсичност.

Карта на пациента

Всички лекари, предписващи ZYNYZ, трябва да са запознати с и да информират пациентите за картата на пациента, като обяснят на пациентите какво да правят, ако получат някакви симптоми на имуносвързани нежелани реакции. Карта на пациента ще бъде предоставена на всеки пациент, лекуван с ретифанлимаб.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и липсват данни за пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, следователно препоръки за прилагане не могат да бъдат дадени (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане и липсват данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, следователно препоръки за прилагане не могат да бъдат дадени (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ретифанлимаб при деца и юноши на възраст под 18 години с Merkel-клетъчен карцином.

Начин на приложение

ZYNYZ е за интравенозно приложение. Трябва да се разрежи и да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

ZYNYZ не трябва да се прилага като интравенозна бърза инжекция или болусна инжекция.

ZYNYZ може да се прилага само чрез интравенозна линия, съдържаща стерилен, вграден или допълнителен апирогенен филтър от полиетерсулфон с ниска степен на свързване на протеини, поливинилиден флуорид или ацетатна целулоза с размер от 0,2 микрона до 5 микрона, или такъв вграден или допълнителен филтър с мрежа с размер 15 микрона. Не трябва да се прилагат едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуносвързани нежелани реакции

При пациенти, лекувани с ретифанлимаб, може да възникнат имуносвързани нежелани реакции, които могат да бъдат тежки или с летален изход. Имуносвързаните нежелани реакции може да възникнат във всеки орган или тъкан и може да засегнат повече от една система на организма едновременно. Въпреки че имуносвързаните нежелани реакции обикновено възникват по време на лечението, симптомите могат да се проявят и след прекратяването му. Важните имуносвързани нежелани реакции, изброени в тази точка, не включват всички възможни имуносвързани реакции.

Ранното идентифициране и овладяване на имуносвързаните нежелани реакции е от съществено значение, за да се гарантира безопасна употреба на ретифанлимаб. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми и признаци на имуносвързани нежелани реакции. Биохимични изследвания на кръвта, включително чернодробни изследвания и изследвания на функцията на щитовидната жлеза, трябва да се оценяват в началото на лечението и периодично по време на лечението. При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се осигури адекватна оценка, включително консултация със специалист, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини.

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция лечението с ретифанлимаб трябва да се спре временно или окончателно да се преустанови и да се приложат кортикостероиди (1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент) или друго подходящо лечение. При подобрение до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на кортикостероидите, което да продължи най-малко 1 месец (вж. Таблица 1).

Имуносвързан пневмонит

Съобщава се за имуносвързан пневмонит при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит. Съмнението за пневмонит трябва да се потвърди с рентгенова снимка и да се изключат други причини. Пациентите трябва да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб и кортикостероиди (вж. Таблица 1).

Имуносвързан колит

Съобщава се за имуносвързан колит при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит и да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб, антидиарични средства и кортикостероиди (вж. Таблица 1).

Имуносвързан хепатит

Съобщава се за имуносвързан хепатит при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за отклонения в стойности на чернодробни показатели преди и периодично по време на лечението, както е показано въз основа на клинична оценка, и да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб и кортикостероиди (вж. Таблица 1). При хепатит степен 1 наблюдението на биохимичните чернодробни показатели трябва да се увеличи до два пъти седмично, докато резултатите от чернодробните биохимични изследвания се върнат към изходното ниво.

Имуносвързани ендокринопатии

Съобщава се за имуносвързани ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и диабетна кетоацидоза при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за аномални резултати от изследвания на функцията на щитовидната жлеза преди и периодично по време на лечението, както и за нивата на кортизол, както е показано въз основа на симптомите и/или при спадане на нивото на тироид-стимулиращия хормон.

Хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм

Съобщава се за имуносвързани хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм (включително тиреоидит) при пациенти, получаващи ретифанлимаб. Имуносвързаните хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм (включително тиреоидит) трябва да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб, както се препоръчва в Таблица 1.

Хипофизит

Наблюдаван е имуносвързан хипофизит при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипофизит и да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб, кортикостероиди и хормонозаместителна терапия, както е клинично показано (вж. Таблица 1).

Надбъбречна недостатъчност

Съобщава се за имуносвързана надбъбречна недостатъчност при пациенти, получаващи ретифанлимаб. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност и да се лекуват с кортикостероиди и хормонозаместване, както е клинично показано (вж. Таблица 1).

Захарен диабет тип 1

Имуносвързан захарен диабет тип 1 е наблюдаван при пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1 (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за хипергликемия и признаци и симптоми на диабет, както е показано въз основа на клинична оценка, и да се лекуват с перорални антихипергликемични средства или инсулин и чрез модификация на лечението с ретифанлимаб (вж. Таблица 1).

Имуносвързан нефрит

Съобщава се за имуносвързан нефрит при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за промени в бъбречната функция и да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързани кожни реакции

Съобщава се за имуносвързани кожни реакции, като токсична епидермална некролиза, при пациенти, получаващи ретифанлимаб (вж. точка 4.8). Съобщава се за случаи на синдром на Stevens-Johnson при пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на кожни реакции. Имуносвързаните кожни реакции трябва да се лекуват, както е препоръчано в Таблица 1.

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля употребата на ретифанлимаб при пациент, който преди това е имал тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предходно лечение с други инхибитори на контролни точки.

Други имуносвързани нежелани реакции

Съобщава се за клинично значими, имуносвързани нежелани реакции при пациенти, лекувани с ретифанлимаб в клинични проучвания, включително: увеит, артрит, миозит, демиелинизираща полиневропатия (напр. синдром на Guillain Barré), панкреатит и миокардит (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързани нежелани реакции и да се лекуват чрез модификация на лечението с ретифанлимаб, както е описано в точка 4.2.

Реакции, свързани с инфузията

Както всеки терапевтичен протеин, ретифанлимаб може да причини реакции, свързани с инфузията, някои от които може да са тежки. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Лечението с ретифанлимаб трябва да се прекъсне или скоростта на инфузията да се намали, или лечението да се преустанови окончателно въз основа на тежестта на реакцията и отговора към лечението (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли премедикация с антипиретик и/или антихистамин при пациенти, които са имали предишни клинично значими реакции към инфузии на терапевтични протеини (вж. точка 4.8).

Нежелани реакции, свързани с трансплантат

Отхвърляне на солиден трансплантиран орган

Съобщава се за отхвърляне на солиден трансплантиран орган в постмаркетингови условия при пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1. Лечението с ретифанлимаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на солидни трансплантирани органи. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечението с ретифанлимаб спрямо риска от евентуално отхвърляне на орган.

Усложнения при алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplant, HSCT)

Летални и други сериозни усложнения може да възникнат при пациенти, които получават алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT) преди или след лечение с PD-1/PD-L1-блокиращо анти тяло. Усложненията, свързани с трансплантат, включват свръхостра реакция на присадката срещу приемателя (graft-versus-host disease, GvHD), остра GvHD, хронична GvHD, венооклузивна болест на черния дроб след кондициониране с намален интензитет и фебрилен синдром, налагащ приложение на стероиди (без идентифицирана инфекциозна причина). Тези усложнения може да възникнат въпреки включването на междинна терапия между блокадата на PD-1/PD-L1 и алогенната HSCT. Пациентите трябва да се следят отблизо за данни за усложнения, свързани с трансплантати, като може да се наложи бърза намеса. Обмислете ползата спрямо рисковете от лечението с PD-1/PD-L1-блокиращо анти тяло преди или след алогенна HSCT.

Пациенти, изключени от клиничната програма

От клиничната програма бяха изключени пациенти със следния статус: функционален статус ≥ 2 на изходно ниво според Източната кооперативна онкологична група (ECOG); симптоматични метастази в централната нервна система; предходна имунотерапия или автоимунно заболяване, изискващи системна терапия с имunosупресори; анамнеза за други злокачествени заболявания през последните 3 години; трансплантация на органи; или активна хепатитна инфекция. Пациенти с неконтролирана инфекция с HIV (брой на CD4+ < 300 клетки/ μ l, вирусен товар над нивото на детекция или които не получават високоактивна антиретровирусна терапия) също бяха изключени.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с ретифанлимаб. Тъй като ретифанлимаб се елиминира от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Трябва да се избягва употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на ретифанлимаб, с изключение на физиологични дози системни кортикостероиди (≤ 10 mg/ден преднизон или еквивалент) поради тяхната потенциална намеса във

фармакодинамичната активност и ефикасността на ретифанлимаб. Въпреки това системни кортикостероиди или други имunosупресори може да се използват след започване на ретифанлимаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не се очаква ретифанлимаб да бъде жертва или причинител на лекарствени взаимодействия, включващи лекарствени транспортери или ензими на CYP.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с ретифанлимаб и в продължение най-малко на 4 месеца след последната доза ретифанлимаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на ретифанлимаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания върху репродукцията при животни с ретифанлимаб. Проучванията при животни показват, че инхибирането на пътя на PD-1/PD-L1 може да доведе до повишен риск от имуномедирано отхвърляне на развиващия се фетус, водещо до смърт на фетуса. Следователно, въз основа на неговия механизъм на действие, ретифанлимаб може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Известно е, че човешките имуноглобулини IgG4 преминават през плацентата; следователно ретифанлимаб има потенциала да се предава от майката на развиващия се фетус. ZYNYZ не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали ретифанлимаб се екскретира в кърмата. Няма достатъчна информация за екскрецията на ретифанлимаб в млякото при животни.

Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като скоро след това намаляват до ниски концентрации; следователно в този кратък период не може да се изключи риск за кърмачето. За този конкретен период трябва да се вземе решение дали да се преустанови/да не се приложи терапията с ретифанлимаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. След това ретифанлимаб може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на ретифанлимаб върху фертилитета. Не са провеждани проучвания на репродуктивността при животни за оценка на ефекта на ретифанлимаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ZYNYZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциални нежелани реакции като умора (вж. точка 4.8) пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават при шофиране или работа с машини, докато не се уверят, че ретифанлимаб не им оказва неблагоприятно въздействие.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Имуносвързани нежелани реакции възникват при ретифанлимаб. Повечето от тях, включително тежки реакции, отзвучават след започване на подходяща медицинска терапия или спиране на ретифанлимаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Най-честите нежелани реакции са умора (35,4%), обрив (18,8%), диария (18,6%), анемия (16,2%), пруритус (15,9%), артралгия (13,3%), запек (13,3%), гадене (13,3%), пирексия (13,1%) и намален апетит (12,6%). Нежеланите реакции са сериозни при 11,7% от пациентите; повечето сериозни нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции.

ZYNYZ е окончателно преустановен поради нежелани реакции при 8% от пациентите; повечето от тях бяха имуносвързани събития.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на ретифанлимаб е оценена при 452 пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания, които са получавали препоръчителната доза 500 mg на всеки 4 седмици, включително 107 пациенти с метастатичен или рецидивиращ локално авансирал МСС. Медианата на продължителност на лечение е 5,4 месеца (диапазон, 1 ден – 27 месеца). Честотите, включени по-долу, се основават на всички съобщени нежелани лекарствени реакции, независимо от оценката на изследователя за причинно-следствена връзка. Тези реакции са представени по системно-органен клас и честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната честота.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с ретифанлимаб (N = 452)

Системо-органен клас	Честота на всички степени	Честота на степени 3-4
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Анемия ^a	Чести Анемия ^a
Нарушения на ендокринната система	Чести Хипотиреоидизъм Хипертиреоидизъм Нечести Надбъбречна недостатъчност Тиреоидит ^b Хипофизит Захарен диабет тип 1 ^b	Нечести Надбъбречна недостатъчност Хипофизит Захарен диабет тип 1 ^b
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Намален апетит	Нечести Намален апетит
Нарушения на нервната система	Чести Парестезия Нечести Полиневропатия ^f Радикулопатия Парализа на гласните връзки	Нечести Полиневропатия ^f Радикулопатия
Нарушения на очите	Нечести Увеит ^d Кератит	Нечести Увеит ^d
Сърдечни нарушения	Нечести Перикардит Миокардит	Нечести Миокардит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести Пневмонит ^c	Нечести Пневмонит ^c

Системо-органен клас	Честота на всички степени	Честота на степени 3-4
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария Гадене Запек Чести Колит ^ж Нечести Панкреатит	Нечести Диария Панкреатит Колит ^ж
Хепатобилиарни нарушения	Чести Хепатоцелуларно увреждане Хепатит ³ Нечести Хипербилирубинемия Холангит	Нечести Хепатит ³ Хепатоцелуларно увреждане Холангит Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обрив ^и Пруритус	Чести Обрив ^и
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Артралгия Нечести Артрит ^и Миозит Еозинофилен фасциит Ревматична полимиалгия	Нечести Артралгия Артрит ^и Миозит Еозинофилен фасциит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести Остро бъбречно увреждане Бъбречна недостатъчност Нечести Тубулоинтерстициален нефрит	Нечести Остро бъбречно увреждане Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора ^к Пирексия	Чести Умора ^к Нечести Пирексия
Изследвания	Чести Повишени трансминази ^п Повишени нива на креатинин в кръвта Повишена амилаза Повишена липаза Повишен билирубин в кръвта Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта Нечести Понижени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта	Чести Повишени трансминази ^п Нечести Повишен билирубин в кръвта Повишена липаза Повишени нива на креатинин в кръвта Повишена амилаза

Системо-органен клас	Честота на всички степени	Честота на степени 3-4
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести Реакция, свързана с инфузията ^М	Нечести Реакция, свързана с инфузията ^М

- ^а Включва анемия, желязодефицитна анемия, анемия от злокачествено заболяване и анемия поради дефицит на витамин В12
- ^б Включва тиреоидит и автоимунен тиреоидит
- ^в Включва диабетна кетоацидоза
- ^г Включва полиневропатия и демиелинизираща полиневропатия
- ^д Включва увеит и ирит
- ^е Включва пневмонит, интерстициална белодробна болест, организираща пневмония и белодробна инфилтрация
- ^ж Включва колит и имуномедиран ентероколит
- ^з Включва хепатит и автоимунен хепатит
- ^и Включва обрив, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, дерматит, псориазис, макуларен обрив, папулозен обрив, лихеноидна кератоза, пустулозен обрив, булозен дерматит, синдром на палмарно плантарна еритродизестезия, токсична епидермална некролиза и токсичен кожен обрив
- ^й Включва артрит и полиартрит
- ^к Включва астения и умора
- ^л Включва повишени трансаминази, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза
- ^м Включва лекарствена свръхчувствителност и реакция, свързана с инфузията

Описание на избрани нежелани реакции

Избраните нежелани реакции, описани по-долу, се основават на безопасността на ретифанлимаб в сборна популация за оценка на безопасността от 452 пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания, включително пациенти с метастатичен или рецидивиращ локално авансирал МСС. Насоките за лечение на тези нежелани реакции са описани в точка 4.2.

Имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Имуносвързан пневмонит

Имуносвързан пневмонит се наблюдава при 3,1% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 1,3% от пациентите със степен 2, 0,9% от пациентите със степен 3 и 0,2% от пациентите със степен 5. Медианата на времето до поява на пневмонит е 100 дни (диапазон 43 – 673 дни). Пневмонитът води до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 0,2% от пациентите. От пациентите с пневмонит 71,4% са получавали системни кортикостероиди. Пневмонитът отзвуча при 78,6% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 37 дни (диапазон 9 – 104 дни).

Имуносвързан колит

Имуносвързан колит се наблюдава при 2,7% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 1,1% от пациентите със степен 2, 0,4% от пациентите със степен 3 и 0,2% от пациентите със степен 4. Медианата на времето до поява на колит е 165,5 дни (диапазон 11 – 749 дни). Колитът води до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 0,9% от пациентите. От пациентите с колит 75% са получавали системни кортикостероиди и 8,3% са получавали друг имуносупресор (инфликсимаб). Колитът отзвуча при 66,7% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 83,5 дни (диапазон 15 – 675 дни).

Имуносвързан нефрит

Имуносвързан нефрит се наблюдава при 2% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 0,4% от пациентите със степен 2, 1,1% от пациентите със степен 3 и 0,4% от пациентите със степен 4. Медианата на времето до поява на нефрит е 176 дни (диапазон 15 – 515 дни). Нефритът води до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 1,1% от пациентите. От пациентите с нефрит 66,7% са получавали системни кортикостероиди. Нефритът отзвуча при 44,4% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 22,5 дни (диапазон 9 – 136 дни).

Имуносвързани ендокринопатии

Хипотиреоидизъм се наблюдава при 10,2% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 4,9% от пациентите със степен 2. Медианата на времето до поява на хипотиреоидизъм е 88 дни (диапазон 1 – 505 дни). Никое от събитията не води до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб. Хипотиреоидизмът отзвуча при 32,6% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 56 дни (диапазон 2 – 224 дни).

Хипертиреоидизъм се наблюдава при 5,8% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 2,7% от пациентите със степен 2. Медиана на времето до поява на хипертиреоидизъм е 55,5 дни (диапазон 8 – 575 дни). Никое от събитията не води до постоянното преустановяване на лечението с ретифанлимаб. Хипертиреоидизмът отзвуча при 61,5% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 74 дни (диапазон 15 – 295 дни).

Хипофизит се наблюдава при 0,7% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 0,4% от пациентите със степен 2 и 0,2% от пациентите със степен 3. Медиана на времето до поява на хипофизит е 308 дни (диапазон 266 – 377 дни). Хипофизитът води до постоянното преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 0,2% от пациентите. Хипофизитът отзвуча при 33,3% от пациентите, с време до отзвучаване 6 дни.

Надбъбречна недостатъчност се наблюдава при 0,9% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 0,4% от пациентите със степен 2 и 0,4% от пациентите със степен 3. Медиана на времето до поява на надбъбречна недостатъчност е 220,5 дни (диапазон 146 – 275 дни). Никое от събитията не води до постоянното преустановяване на лечението с ретифанлимаб. Надбъбречната недостатъчност отзвуча при 25% от пациентите, с време до отзвучаване 12 дни.

Захарен диабет тип 1, проявяващ се като диабетна кетоацидоза (степен 3), се наблюдава при 0,2% от пациентите, получаващи ретифанлимаб. Времето до появата на диабетна кетоацидоза е 284 дни. Събитието не води до преустановяване на лечението с ретифанлимаб и отзвуча, с време до отзвучаване 6 дни.

Имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит се наблюдава при 3,5% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 0,9% от пациентите със степен 2, 2,4% от пациентите със степен 3 и 0,2% от пациентите със степен 4. Медиана на времето до поява на хепатит е 70,5 дни (диапазон 8 – 580 дни). Хепатитът води до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 1,5% от пациентите. От пациентите с хепатит 81,3% от пациентите са получавали системни кортикостероиди и 6,3% от пациентите получавали друг имуносупресор (микофенолат мофетил). Хепатитът отзвуча при 56,3% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 22 дни (диапазон 6 – 104 дни).

Имуносвързани кожни реакции

Имуносвързани кожни реакции се наблюдават при 9,5% от пациентите, получаващи ретифанлимаб, включително 8% от пациентите със степен 2, 1,1% от пациентите със степен 3 и 0,2% от пациентите със степен 4. Медиана на времето до поява на кожни реакции е 86 дни (диапазон 2 – 589 дни). Кожните реакции водят до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 0,7% от пациентите. От пациентите с кожни реакции 32,6% от пациентите са получавали системни кортикостероиди. Кожните реакции отзвучаха при 72,1% от пациентите, с медиана на времето до отзвучаване 37 дни (диапазон 3 – 470 дни).

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, се наблюдават при 6,2% от пациентите, включително 2,2% от пациентите със степен 2 и 0,4% от пациентите със степен 3. Реакциите, свързани с инфузията, водят до постоянно преустановяване на лечението с ретифанлимаб при 0,4% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на PD-1/PD-L1 (протеин на програмирана клетъчна смърт 1/лиганд на програмирана клетъчна смърт 1). АТС код: L01FF10

Механизъм на действие

Ретифанлимаб е моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4), което се свързва с рецептора за програмирана смърт 1 (PD1) и блокира взаимодействието му с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2. Ангажирането на PD-1 с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да се експресират от туморни клетки и/или други клетки в туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчната функция като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност. Ретифанлимаб се свързва с рецептора на PD-1, блокира взаимодействието с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2 и засилва активността на Т-клетките.

Фармакодинамични ефекти

Имуногенност

Рядко се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Не са наблюдавани данни за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ретифанлимаб са проучени в проучването PODIUM-201, отворено, многорегионално проучване с едно рамо, което включва пациенти с метастатичен или рецидивиращ локално авансирал МСС, които не са получили предходна системна терапия за своето авансирало заболяване. Пациенти с активно автоимунно заболяване или заболяване, изискващо имunosупресия, тежко чернодробно или бъбречно увреждане, клинично значимо сърдечно заболяване, анамнеза за трансплантация на орган или резултат (PS) ≥ 2 според Източната кооперативна онкологична група (ECOG) не са били допустими. Допустими са били пациенти, които са били HIV-положителни, с вирусен товар под нивото на детекция, брой на CD4+ ≥ 300 клетки/микролитър и получаващи антиретровирусна терапия.

Пациентите получават ретифанлимаб 500 mg на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност в продължение на максимум 2 години. Оценка на ефикасността се извършваше на всеки 8 седмици през първата година на лечението и на всеки 12 седмици след това. Основният измерител на резултата за ефикасност, потвърдени нива на обективен отговор и продължителност на отговора, се оценяват от независима централна комисия за оценка на резултатите съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) v1.1. Всички текущи отговори се проследяват в продължение на минимум 12 месеца.

Общо 101 пациенти са анализирани за ефикасност. Медианата на възрастта на включените пациенти е 71,1 години (диапазон 38 – 90 години), като 39 (39%) са на възраст 75 или повече години; 67,3% от пациентите са мъже, всички пациенти, с изключение на един, са от бялата раса и функционалният статус по Източната кооперативна онкологична група е 0 (73,3%) или 1 (26,7%). Съобщава се, че тридесет и седем процента от пациентите са били подложени на предходна лъчетерапия, а 68,3% са претърпели предходна операция. Деветдесет процента от пациентите са имали метастатично заболяване. Един пациент е бил HIV-позитивен. По-голямата част от изследваните туморни проби (72,3%) е положителна за Merkel-клетъчен полиомавирус (MCPyV).

Резултатите за ефикасността са обобщени в Таблица 3. Медианата на продължителността на лечението е 10,3 месеца (диапазон, 1 ден – 24,8 месеца).

Таблица 3: Резултати за ефикасност в проучване PODIUM-201 за пациенти с метастатичен или рецидивиращ локално авансирал МСС

Крайна точка	ZYNYZ (N = 101)
Честота на обективен отговор^a	
Честота на обективен отговор (95% CI)	53,5% (43,3, 63,5)
Пълен отговор	16,8%
Частичен отговор	36,6%
Продължителност на отговор	
Медиана в месеци (95% CI)	25,3 (14,2, NE)
Минимум, максимум (месеци)	1,1, 38,7+

CI = доверителен интервал; NE = не може да се оцени; + обозначава текущ отговор.

Медиана на продължителността на проследяването: 17,6 месеца (диапазон 1,1 – 38,7 месеца).

Ефикасност и статус на PD-L1/MCPyV

Наблюдава се клинична активност независимо от статуса на PD-L1 или MCPyV. Таблица 4 обобщава честотата на обективен отговор според туморна експресия на PD-L1 и MCPyV статус на пациенти с МСС, които не са лекувани с химиотерапия, с резултати за биомаркер от централна лаборатория в проучването PODIUM-201.

Таблица 4: Честота на обективен отговор чрез туморна експресия на PD-L1 и MCPyV статус

	ZYNYZ Обективни нива на отговор (95% CI) N = 101
Експресия^a на PD-L1 при гранична стойност $\geq 1\%$	
Положителна (n = 83)	57,8% (46,5, 68,6)
Отрицателна или липсват данни (n = 18)	33,3% (13,3, 59,0)
MCPyV статус	
Положителен (n = 73)	52,1% (40, 63,9)
Отрицателен, неустановен или липсват данни (n = 28)	57,1% (37,2, 75,5)

MCPyV = Merkel-клетъчен полиомавирус.

^aЕкспресията на PD-L1 се определя от IHC като се използва интерпретация на комбиниран положителен скор (combined positive score CPS).

Популация в старческа възраст

От 101 пациенти, лекувани с ретифанлимаб в популацията за ефикасност 76,2% (77/101) бяха на възраст 65 години или повече, а 38,6% (39/101) бяха на възраст 75 години или повече. Нивото на обективния отговор в тези възрастови групи е съответно 55,8% (95% CI: 44,1, 67,2) и 48,7% (95% CI: 32,4, 65,2).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания със ZYNYZ във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на МСС (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на ретифанлимаб е характеризирана с помощта на популационен фармакокинетичен анализ с данни за концентрацията, събрани от 634 пациенти с различни видове рак, които са получавали дози ретифанлимаб 1, 3, 10 mg/kg на всеки 2 седмици, 375 mg на всеки 3 седмици или 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg и 750 mg на всеки 4 седмици. AUC е пропорционална на дозата в изследвания дозов диапазон. Средногеометричната стойност (CV%) на C_{max} и AUC в стационарно състояние при препоръчителната доза 500 mg на всеки 4 седмици е 193 mg/l (24,1%) и 2190 дни*mg/l (32,4%).

Разпределение

Средногеометричната стойност (CV%) на обема на разпределение в стационарно състояние е 6,1 l (20,2%).

Биотрансформация

Метаболитният път на ретифанлимаб не е охарактеризиран. Очаква се ретифанлимаб да се катаболизира чрез процеси на разграждане на протеини.

Елиминиране

Геометричният среден (CV%) клирънс 0,314 l/ден (36%), без да се отчита променящата се във времето част от клирънса, с полуживот 14,6 дни (31,5%) и 18,7 дни (28,7%), съответно след първата доза и в стационарно състояние, са оценени в популационните фармакокинетични анализи.

Специални популации

Не се очаква следните фактори да имат клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ретифанлимаб: възраст (диапазон: 18 до 94 години), тегло (35 до 133 kg), пол, раса или туморен товар.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на ретифанлимаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с лека (бр. = 277) или умерена (бр. = 142) степен на бъбречно увреждане (eGFR между 89 и 30 ml/min/1,73 m²; n = 419) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 200). Не са открити клинично значими разлики в клирънса на ретифанлимаб. Има ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (n = 4, най-ниска eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Ретифанлимаб не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на ретифанлимаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с лека (n = 78; TB > ULN до 1,5 ULN или AST > ULN) степен на чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална (n = 555; TB и AST \leq ULN) чернодробна функция. Не са открити клинично значими разлики в клирънса на ретифанлимаб. Има ограничени данни при пациенти с умерена (n = 1; TB между 1,5 и 3,0 пъти ULN и всякакви нива на AST) степен на чернодробно увреждане. Ретифанлимаб

не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (ТВ между 3,0 и 10 пъти ULN и всякакви нива на AST).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани находки с токсикологична значимост при маймуни в проучвания с продължителност до 13 седмици при експозиции, които достатъчно надвишават клиничната експозиция при препоръчителната доза 500 mg ретифанлимаб на всеки 4 седмици.

Не са провеждани проучвания за оценка на потенциала на ретифанлимаб за канцерогенност или генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни с ретифанлимаб. Една от централните функции на пътя на PD-1/PD-L1 е да запази бременността чрез поддържане на имунната толерантност на майката към фетуса. При миши модели на бременност е доказано, че блокадата на PD-L1 сигнализирането нарушава толерантността към плода и води до увеличаване на броя на феталните загуби; следователно потенциалните рискове от прилагането на ретифанлимаб по време на бременност включват повишени проценти на аборт или мъртвородени деца. Както се съобщава в литературата, няма малформации, свързани с блокадата на PD-1/PD-L1 сигнализирането, при потомството на тези животни; въпреки това при мишки с блокада на PD-1 и PD-L1 се появяват имуномедиирани нарушения. Предвид неговия механизъм на действие феталната експозиция на ретифанлимаб може да увеличи риска от развитие на имуномедиирани нарушения или да доведе до промяна на нормалния имунен отговор.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат (за корекция на pH) (E262)

Оцетна киселина, ледена (E260)

Захароза

Полисорбат 80 (E433)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и/или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6. Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно през същата инфузионна линия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване 24 часа при 2 °C до 8 °C и 8 часа при стайна температура (20 °C до 25 °C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I, затворен с хлоробутилова гумена запушалка с FluroTec покритие, алуминиева обкатка и отчупваща се пластмасова капачка, съдържаща 20 ml концентрат.

Всяка картонена кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и приложение

- Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Ретифанлимаб е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете 20 ml (500 mg) концентрат на ретифанлимаб от флакона и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да приготвите разреден разтвор с крайна концентрация между 1,4 mg/ml и 10 mg/ml. Използвайте инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) и ди-2-етилхексил фталат (DEHP), полиолефинов съполимер, полиолефин с полиамид или етилен винилацетат.
- Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте инфузионния сак.
- От микробиологична гледна точка след приготвянето му разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения разтвор е доказана:
 - За 8 часа при стайна температура (20 °C до 25 °C) (включително времето за инфузия). ИЛИ
 - За 24 часа в хладилник (2 °C – 8 °C). Ако се съхранява в хладилник, оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди приложение. Разреденият разтвор трябва да се приложи в рамките на 4 часа (включително времето за инфузия), след като бъде изваден от хладилника. Да не се замразява.
- Изхвърлете, ако разреденият разтвор е обезцветен или съдържа външни частици, различни от следи на полупрозрачни до бели частици.
- Приложете разтвора на ретифанлимаб чрез система за интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, вграден или допълнителен непирогенен филтър от полиетерсулфон с ниска степен на свързване на протеини, поливинилиден флуорид или ацетатна целулоза 0,2 микрона до 5 микрона или вграден или такъв допълнителен филтър с 15-микронова мрежа.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата линия за инфузия.

Изхвърляне

- Ретифанлимаб е само за еднократна употреба; изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1800/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Съединени щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на ZYNYZ във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на учебната програма, включително комуникационни средства, средства за разпространение и всички други аспекти на програмата.

Целта на образователната програма е да се сведе до минимум рискът от имуносвързани нежелани реакции и да се оптимизира съотношението риск-полза на ZYNYZ. Целта на този инструмент е да гарантира, че информацията относно лечението на пациента със ZYNYZ и свързаните с него важни рискове от имуносвързани нежелани реакции е достъпна за пациента по всяко време и достига до съответните медицински специалисти, когато е необходимо. Информацията в картата на пациента акцентира върху признаците и симптомите на имуносвързани нежелани реакции и най-добрата последователност от действия, които трябва да се предприемат от пациента и съответния медицински специалист.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, където се предлага ZYNYZ, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват ZYNYZ, имат достъп до/са снабдени със следните образователни материали:

- Листовка
- Карта на пациента

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително в условия на спешност, че пациентът използва ZYNYZ.
- Лечението със ZYNYZ може да увеличи риска от имуносвързани нежелани реакции.
- Признаци или симптоми, свързани с безопасността, и кога да се потърси помощ от медицински специалист.
- Данни за контакт на лицето, предписало ZYNYZ на пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYNYZ 500 mg концентрат за инфузионен разтвор
ретифанлимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с концентрат 20 ml съдържа 500 mg ретифанлимаб (25 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: E262, E260, захароза, E433, вода за инжекции
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
500 mg/20 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1800/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZYNYZ 500 mg стерилен концентрат
ретифанлимаб
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg/20 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ZYNYZ 500 mg концентрат за инфузионен разтвор ретифанлимаб (retifanlimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви предостави карта на пациента. Не забравяйте да носите тази карта със себе си, докато получавате лечение със ZYNYZ.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZYNYZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZYNYZ
3. Как се прилага ZYNYZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZYNYZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZYNYZ и за какво се използва

ZYNYZ съдържа активното вещество ретифанлимаб, моноклонално антитяло (протеин, който разпознава и се свързва със специфично целево вещество в тялото). ZYNYZ помага на имунната Ви система да се бори с рака.

ZYNYZ се използва при възрастни за лечение на **Merkel-клетъчен карцином**, рядък вид **рак на кожата**. Прилага се, когато ракът се е разпространил или се е появил отново и не може да се лекува с операция или лъчелечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZYNYZ

Не трябва да Ви се прилага ZYNYZ, ако

- сте алергични към ретифанлимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложен ZYNYZ, ако имате:

- заболяване, при което имунната система на тялото атакува собствените си клетки
- сте имали трансплантация на орган или трансплантация на костен мозък (стволови клетки), при която са използвани донорски стволови клетки
- проблеми с белите дробове или дишането
- чернодробни или бъбречни проблеми

- диабет

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми по време на лечението или ако те се влошат:

- **възпаление на белите дробове** (пневмонит) като затруднено дишане, болка в гърдите или новопоявила се или влошаваща се кашлица.
- **възпаление на червата** (колит) като чести диарични изхождания, често с кръв и/или слуз, по-усилена перисталтика от обикновено, изпражнения, които са кървави, черни или катранени, и силна болка или болезненост в корема.
- **възпаление на черния дроб**. Симптомите включват постоянно гадене или повръщане, загуба на апетит, болка от дясната страна на стомаха, пожълтяване на очите и/или кожата, сънливост, тъмна урина, кървене или образуване на синини по-лесно от нормалното.
- **проблеми с хормоналните жлези** (включително хипофизата, щитовидната жлеза и надбъбречните жлези), които могат да повлияят на работата на тези жлези. Симптомите включват ускорен сърдечен ритъм, замаяност, припадъци, силна умора, упорити или необичайни главоболия, промяна на теллото, косопад, усещане за студ или запек.
- **диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза**. Симптомите на диабет включват чувство на по-голям глад или жажда от обикновено, често уриниране, загуба на телло, умора или гадене. Симптомите на диабетна кетоацидоза включват замъгляване на мисълта, сънливост, стомашна болка, учестено и дълбоко дишане, дъх със сладък или плодов вкус, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта.
- **възпаление на бъбреците**. Симптомите включват намален обем на урината, пенеста урина, кръв или следи от кръв в урината, която може да промени цвета си, подути глезени или загуба на апетит.
- **кожни проблеми**, които могат да доведат до тежка кожна реакция, известна като токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън. Симптомите включват обрив, сърбеж, мехури по кожата или язви в устата или лигавицата на носа, гърлото или гениталната област.
- **възпаление в други части на тялото** като очи (промени в зрението), стави, мускули, нерви, панкреас (симптомите включват коремна болка, гадене или повръщане) или на сърдечния мускул.
- **реакции, свързани с инфузията**, като втрисане, треперене, висока температура, треска, сърбеж, обрив, зачервяване или подуване на лицето, задух или хрипове, чувство на замаяност или припадъци.

Ако имате някой от горепосочените симптоми по време на лечението, не се опитвайте сами да лекувате симптомите си с други лекарства. Вашият лекар може:

- да Ви предпише други лекарства за предотвратяване на усложнения и намаляване на симптомите,
- да Ви наблюдава,
- да спре временно прилагането на следващата доза ZYNYZ,
- да спре лечението Ви или
- да забави или спре инфузията в зависимост от тежестта на реакцията, ако имате реакция, свързана с инфузията, когато приемате ZYNYZ.

Моля, имайте предвид, че изброените по-горе симптоми понякога се **появяват със закъснение** и могат да се появят седмици или месеци след последната Ви доза.

Усложнения, свързани с отхвърляне на трансплантирани органи, включително болест на присадката срещу гостоприемника, при пациенти, които са получили трансплантация на костен мозък (стволови клетки) с използване на донорски стволови клетки, могат да доведат до смърт. Те могат да възникнат, ако се подложите на трансплантация преди или след лечение със ZYNYZ. Вашият лекар ще Ви наблюдава за тези усложнения.

Деца и юноши

ZYNYZ не трябва да се прилага на деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като не е проучвано в тази група пациенти.

Други лекарства и ZYNYZ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това се отнася по-специално за лекарства, които потискат имунната Ви система, като кортикостероиди, които могат да нарушат ефекта на ZYNYZ. След като се лекувате със ZYNYZ, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да имате по време на лечението. Това няма да повлияе на ефекта на лекарството.

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и минимум 4 месеца след последната доза ZYNYZ.

Бременност

Не трябва да Ви се прилага ZYNYZ, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично не го препоръча. ZYNYZ може да причини вредни ефекти или смърт на Вашето неродено бебе. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Не е известно дали ZYNYZ преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

ZYNYZ може да окаже незначително влияние на способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

ZYNYZ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Преди да Ви бъде приложен ZYNYZ обаче, той се смесва с разтвор, който може да съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как се прилага ZYNYZ

ZYNYZ ще Ви бъде приложен в болница или клиника, под надзора на лекар с опит в лечението на рак.

Препоръчителната доза ZYNYZ е 500 mg на всеки 4 седмици.

Вашият лекар ще Ви приложи ZYNYZ като капково вливане във вена (интравенозна инфузия), което ще продължи около 30 минути.

Вашият лекар ще реши от колко курса лечение се нуждаете.

Ако пропуснете час за прилагане на ZYNYZ

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство. Свържете се незабавно с Вашия лекар или болница, за да си запишете нов час.

Ако сте спрели приложението на ZYNYZ

Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството. Не спирайте лечението със ZYNYZ без съгласието на Вашия лекар.

Карта на пациента

Важна информация от тази листовка можете да намерите в картата на пациента, която сте получили от Вашия лекар. Важно е да пазите тази карта на пациента и да я покажете на Вашия партньор или на лица, които се грижат за Вас.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

ZYNYZ може да има сериозни нежелани реакции, които понякога може да станат животозастрашаващи и да доведат до смърт. Тези нежелани реакции може да се появят по всяко време на лечението или дори след края на лечението Ви. Може едновременно да получите повече от една нежелана реакция (вж. точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“ за симптомите).

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (*пневмонит*)
- възпаление на червата (*колит*)
- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- увреждане на чернодробните клетки (*хепатоцелуларно увреждане*)
- внезапно увреждане на бъбреците (*остра бъбречна недостатъчност*)
- бъбречна недостатъчност
- реакции, свързани с инфузията, които може да причинят симптоми като втрисане, треперене или висока температура, сърбеж или обрив, зачервяване или подуване на лицето, задух или хрипове, замайване или гадене

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на хипофизната жлеза в основата на мозъка (*хипофизит*)
- повишена киселинност на кръвта поради наличие на диабет (*диабетна кетоацидоза*)
- увреждане на нервите, причиняващо изтръпване и слабост (*полиневропатия*)
- прищипан нерв, причинен от увреждане на корена на нерва(ите) в гръбначния стълб (*радикулопатия*)
- увреждане на нервите на гласовия апарат, който се използва за дишане, преглъщане и говорене (*парализа на гласните връзки*)
- възпаление на очите (*увейт*)
- възпаление на роговицата или прозрачната тъкан в предната част на окото (*кератит*)
- възпаление на обвивката на сърцето, което често причинява остра болка в гърдите (*перикардит*)
- възпаление на сърдечния мускул (*миокардит*)
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)

Други нежеланите реакции може да възникват със следните честоти:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (*анемия*)

- намален апетит
- диария
- гадене
- запек
- обрив
- сърбеж по кожата (*пруритус*)
- болки в ставите (*артралгия*)
- умора (*отпадналост*)
- висока температура (*пирексия*)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- понижена активност на щитовидната жлеза (*хипотиреоидизъм*)
- свръхактивна щитовидна жлеза (*хипертиреоидизъм*)
- необичайно усещане като изтръпване или мравучкане в ръцете или краката (*парестезия*)
- повишено кръвно ниво на чернодробни ензими, включително аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза
- повишени нива на билирубин в кръвта
- повишени нива на креатинин в кръвта
- повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта
- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда въглехидратите
- повишени нива на липаза, ензим, който разгражда мазнините

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- намалена секреция на хормони, произведени от надбъбречните жлези (*надбъбречна недостатъчност*)
- възпаление на щитовидната жлеза (*тиреоидит*)
- възпаление на жлъчните пътища (*холангит*)
- повишени кръвни нива на билирубин, което причинява пожълтяване на очите и кожата (*хипербилирубинемия*)
- възпаление на ставите (*артрит*)
- възпаление на мускулите (*миозит*)
- възпаление на тъканта между мускула и кожата, което може да причини подуване на кожата (*еозинофилен фасциит*)
- възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост (*ревматична полимиалгия*)
- понижени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZYNYZ

ZYNYZ ще Ви се прилага в болница или клиника и медицинските специалисти ще отговорят за неговото съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Веднъж приготвена, инфузията може да се съхранява до 24 часа при 2 °C до 8 °C или 8 часа при 20 °C до 25 °C от момента на приготвяне до края на инфузията.

Не съхранявайте неизползвано лекарство за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZYNYZ

- Активно вещество: ретифанлимаб.
Един милилитър концентрат за инфузионен разтвор съдържа 25 mg ретифанлимаб.
Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 500 mg ретифанлимаб.
- Други съставки: натриев ацетат трихидрат (E262), оцетна киселина (ледена) (E260), захароза, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „ZYNYZ съдържа натрий“.

Как изглежда ZYNYZ и какво съдържа опаковката

ZYNYZ е бистър до леко непрозрачен, безцветен до бледожълт концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Предлага се в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон с 20 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение

- Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Ретифанлимаб е бистър до леко непрозрачен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, обезцветен или се наблюдават видими частици.
- Не разклащайте флакона.

- Изтеглете 20 ml (500 mg) концентрат на ретифанлимаб от флакона и го прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация между 1,4 mg/ml и 10 mg/ml. Използвайте инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) и ди-2-етилхексил фталат (DEHP), полиолефинов съполимер, полиолефин с полиамид или етилен винилацетат.
- Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте инфузионния сак.
- От микробиологична гледна точка след приготвянето му разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения разтвор е доказана:
 - За 8 часа при стайна температура (20 °C до 25 °C) (включително времето за инфузия).
ИЛИ
 - За 24 часа в хладилник при (2 °C – 8 °C). Ако се съхранява в хладилник, оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди приложение. Разреденият разтвор трябва да се приложи в рамките на 4 часа (включително времето за инфузия), след като бъде изваден от хладилника. Да не се замразява.
- Изхвърлете, ако разреденият разтвор е обезцветен или съдържа външни частици, различни от следи на полупрозрачни до бели частици.
- Приложете разтвора на ретифанлимаб чрез система за интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, вграден или допълнителен непирогенен филтър от полиетерсулфон с ниска степен на свързване на протеини, поливинилиден флуорид или ацетатна целулоза с размер 0,2 микрона до 5 микрона или такъв вграден или допълнителен филтър с 15-микронна мрежа.
- Да не се прилага едновременно с други лекарствени продукти през същата линия за инфузия.

Изхвърляне

- Ретифанлимаб е само за еднократна употреба; изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.