

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYNYZ 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 20 ml:n injektioipullo konsentraattia sisältää 500 mg retifanlimabia.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg retifanlimabia.

Retifanlimabi on humanisoitu monoklonaalinen PD-1:n (programmed cell death protein-1) immunoglobuliini G4 (IgG4) luokan vasta-aine, joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolujen (CHO) suspensioviljelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 5,1 ja osmolaliteetti 275–355 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ZYNYZ on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan hoitona metastoivasta tai uusiutuneesta, paikallisesti edenneestä merkelinsolukarsinoomaa (MCC) sairastavilla aikuispotilailla, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun annos on 500 mg retifanlimabia 4 viikon välein laskimoinfuusiona 30 minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä, kuitenkin enintään 2 vuotta.

#### Annosmuutokset

Retifanlimabin annosta ei tarvitse suurentaa tai pienentää.

Immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hallintaan liittyvät suositeltavat annosmuutokset on esitetty taulukossa 1 (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

**Taulukko 1: Suositeltavat annosmuutokset**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Annosmuutokset</b>
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.
	Aste 3 tai 4	Lopeta pysyvästi.
Paksusuolitulehdus	Aste 2 tai 3	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.
	Asteen 3 uusiutuminen tai aste 4	Lopeta pysyvästi.
Maksatulehdus, ei maksatuumorია  TAI  Kohonnut kokonaisbilirubiini	Aste 3 ja ASAT tai ALAT yli 3 mutta enintään 8 kertaa ULN TAI kokonaisbilirubiinin nousu arvoon yli 1,5 ja enintään 3 kertaa ULN	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.  Lopeta pysyvästi, elleivät oireet lieydy 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida alentaa alle 10 mg:aan/päivä (tai vastaava) 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta.
	Aste 4 ja ASAT tai ALAT enemmän kuin 8 kertaa ULN TAI kokonaisbilirubiini enemmän kuin 3 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi.
Maksatulehdus, maksatuumorია  TAI  Kohonnut kokonaisbilirubiini	Aste 3 ja ASAT tai ALAT enemmän kuin 5 ja enintään 10 kertaa ULN TAI kokonaisbilirubiini enemmän kuin 1,5 ja enintään 3 kertaa ULN	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.  Lopeta pysyvästi, elleivät oireet lieydy 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida alentaa alle 10 mg:aan/päivä (tai vastaava) 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta.
	Aste 4 ja ASAT tai ALAT enemmän kuin 10 kertaa ULN TAI kokonaisbilirubiini enemmän kuin 3 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi.
Umpierityssairaudet • Lisämunuaisten vajaatoiminta • Kilpirauhasen vajaatoiminta • Kilpirauhasen liikatoiminta • Tyypin 1 diabetes	Asteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminta	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1 tai tila on muuten kliinisesti vakaa.
	Asteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminta	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.

Haittavaikutus	Vaikeusaste <sup>a</sup>	Annosmuutokset
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglykemia</li> <li>• Hypofysiitti</li> </ul>		Lopeta pysyvästi, elleivät oireet lievenny 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida alentaa alle 10 mg:aan/päivä (tai vastaava) 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta.
	Asteen 3 tai 4 kilpirauhasen vajaatoiminta	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1 tai tila on muuten kliinisesti vakaa.
	Asteen 3 tai 4 kilpirauhasen liikatoiminta	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1 tai tila on muuten kliinisesti vakaa.
	Asteen 3 tai 4 tyypin 1 diabetes (tai hyperglykemia)	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1 tai tila on muuten kliinisesti vakaa.
	Asteen 2 hypofysiitti (oireeton)	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.  Hoitoa voidaan jatkaa, kun tila on hoidettu hormonikorvaushoidolla.
	Asteen 2 hypofysiitti (oireinen, esim. päänsäryt, näköhäiriöt)	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.  Hoitoa voidaan jatkaa, kun tila on hoidettu hormonikorvaushoidolla, jos se on indisoitua ja steroidien vähentäminen on suoritettu loppuun.
	Asteen 3 tai 4 hypofysiitti (oireinen)	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.  Lopeta pysyvästi, elleivät oireet lievenny 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida alentaa alle 10 mg:aan/päivä (tai vastaava) 12 viikon kuluessa steroidihoidon aloittamisesta.
Munuaistulehdus, johon liittyy munuaisten vajaatoiminta	Asteen 2 veren kreatiniinitason nousu	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.
	Asteen 3 tai 4 veren kreatiniinitason nousu	Lopeta pysyvästi. <sup>b</sup>

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Annosmuutokset</b>
Ihoreaktiot	Aste 3 tai epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai epäilty toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) Pysyvä aste 2 (≥ 2 viikkoa)	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.
	Aste 4 tai vahvistettu SJS tai vahvistettu TEN	Lopeta pysyvästi.
Sydänlihastulehdus	Vahvistettu aste 2, 3 tai 4	Lopeta pysyvästi.
Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset (kuten lihastulehdus, aivotulehdus, demyelinoiva neuropatia, Guillain-Barrén oireyhtymä, sarkoidoosi, autoimmuunihemolyytinen anemia, haimatulehdus, uveiitti, diabeettinen ketoasidoosi, nivelkipu)	Aste 3	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteelle 0–1.
	Aste 4	Lopeta pysyvästi.
Jatkuvat asteen 2 tai 3 immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset (umpierityssairauksia lukuun ottamatta)	Aste 2 tai 3 (≥ 12 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen) Uusiutunut aste 3 tai 4 Uusiutunut asteen 2 pneumoniitti	Lopeta pysyvästi.
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1	Keskeytä infuusio tai anna infuusio hitaammin.
	Aste 2	Ensimmäinen kerta: Keskeytä infuusio ja jatka 50 %:lla alkuperäisestä nopeudesta, jos oireet poistuvat 1 tunnin sisällä. Seuraava kerta suositellun estolääkityksen jälkeen: Lopeta pysyvästi.
	Aste 3	Lopeta pysyvästi. Retifanlimabihoitoa ei tarvitse lopettaa pysyvästi, jos oire vastaa nopeasti oireenmukaiseen hoitoon ja/tai infuusion lyhyeen keskeytykseen.
	Aste 4	Lopeta pysyvästi.

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ULN = viitealueen yläraja.

<sup>a</sup> Toksisuusasteet perustuvat National Cancer Institutin (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin (CTCAE), versio 5.

<sup>b</sup> Lopeta pysyvästi vain, jos munuaistoksisuus liittyy suoraan retifanlimabiiniin.

## Potilaskortti

Kaikkien ZYNYZ-valmistetta määräävien pitäisi olla perehtynyt potilaskortin sisältöön ja kertoa siitä potilaille sekä selostaa, mitä potilaiden on tehtävä, jos heille ilmaantuu minkäänlaisia immuunijärjestelmään liittyviin haittavaikutuksiin viittaavia oireita. Potilaskortti annetaan jokaiselle retifanlimabihoitoa saavalle potilaalle.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneiden potilaiden kohdalla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista ei ole riittävästi tietoja eikä loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista ole lainkaan tietoja, minkä vuoksi annossuositusta ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista ei ole riittävästi tietoja eikä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista ole lainkaan tietoja, minkä vuoksi annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Retifanlimabilille ei ole olennaista käyttöä merkelinsolukarsinoomaa sairastavilla lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

## Annostus ja antotapa

ZYNYZ on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Se on laimennettava ja annettava laskimonsisäisenä infuusiona 30 minuutin kuluessa.

ZYNYZ-valmistetta ei saa antaa laskimoon paineella nopeana injektiona tai bolusinjektiona.

ZYNYZ-valmisteen saa antaa vain laskimoyhteyden kautta käyttäen steriiliä, pyrogeenitöntä, vähän proteiineja sitovasta polyeetterisufлонista, polyvinyyliideenifluoridista tai selluloosa-asetaatista valmistettua letkua, jossa on 0,2–5 mikrometrin letkusuodatin tai lisäsuodatin tai 15 mikrometrin verkkoletkusuodatin tai -lisäsuodatin. Saman infuusioletkun kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antamista.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Retifanlimabihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, jotka saattavat olla vakavia tai kuolemaan johtavia. Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi esiintyä missä tahansa elimessä tai kudoksessa, ja ne saattavat vaikuttaa samanaikaisesti useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään. Vaikka immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

ilmaantuvat yleensä hoidon aikana, oireita voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen. Tässä kohdassa luetellut tärkeät immuunijärjestelmään liittyvät hättävähäikutukset eivät sisällä kaikkia mahdollisia immuunijärjestelmään liittyviä hättävähäikutuksia.

Immuunijärjestelmään liittyvien hättävähäikutusten varhainen tunnistaminen ja hoito on ratkaisevan tärkeää retifanlimabin turvallisen käytön kannalta. Potilaita on tarkkailtava immuunijärjestelmään liittyvien hättävähäikutusten oireiden ja merkkien varalta. Verikokeet, mukaan lukien maksakokeet ja kilpirauhasen toimintakokeet, on otettava hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Immuunijärjestelmään liittyviä hättävähäikutuksia epäiltäessä on varmistettava riittävä arviointi ja erikoisalujen konsultointi etiologian vahvistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi.

Hättävähäikutuksen vakavuuden mukaan retifanlimabihoito on joko keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi, ja potilaalle on annettava kortikosteroideja (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tai muuta asianmukaista hoitoa. Kortikosteroidihoidon vähentäminen on aloitettava, kun oireet ovat lieventyneet asteelle  $\leq 1$ , ja sitä on jatkettava vähintään 1 kuukauden ajan (ks. taulukko 1).

#### Immuunijärjestelmään liittyvä pneumoniitti

Immuunijärjestelmään liittyvää pneumoniittia on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava pneumoniitin merkkien ja oireiden varalta. Pneumoniittiepäily on vahvistettava röntgentutkimuksella ja muut syyt on suljettava pois. Potilaita on hoidettava retifanlimabihoitoa mukauttamalla sekä kortikosteroideilla (ks. taulukko 1).

#### Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää paksusuolitulehdusta on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava paksusuolitulehduksen merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava retifanlimabihoitoa mukauttamalla, ripulilääkkeillä sekä kortikosteroideilla (ks. taulukko 1).

#### Immuunijärjestelmään liittyvä maksatulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää maksatulehdusta on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava maksakokeiden poikkeamien varalta ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana kliinisen arvion mukaisesti, ja hoidettava retifanlimabihoitoa mukauttamalla sekä kortikosteroideilla (ks. taulukko 1). Jos kyseessä on asteen 1 maksatulehdus, maksakokeet on otettava kahdesti viikossa, kunnes koetulokset palaavat lähtötasolle.

#### Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet

Immuunijärjestelmään liittyviä umpierityssairauksia, kuten kilpirauhasen vajaatoimintaa, kilpirauhasen liikatoimintaa, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittia ja diabeettista ketoasidoosia on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeamien varalta ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana sekä kortisolien osalta oireiden ja/tai tyreotropiiniarvon laskun perusteella.

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta ja kilpirauhasen liikatoiminta

Immuunijärjestelmään liittyvää kilpirauhasen vajaatoimintaa ja kilpirauhasen liikatoimintaa (mukaan lukien kilpirauhastulehdus) on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla. Immuunijärjestelmään liittyvää kilpirauhasen vajaatoimintaa ja kilpirauhasen liikatoimintaa (mukaan lukien kilpirauhastulehdus) on hoidettava mukauttamalla retifanlimabihoitoa taulukon 1 suositusten mukaisesti.

#### Hypofysiitti

Immuunijärjestelmään liittyvää hypofysiittia on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hypofysiitin merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava retifanlimabihoitoa mukauttamalla, kortikosteroideilla sekä hormonien korvaushoidolla kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. taulukko 1).

### *Lisämunuaisten vajaatoiminta*

Immuunijärjestelmään liittyvää lisämunuaisten vajaatoimintaa on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla. Potilaita on tarkkailtava lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava kortikosteroideilla sekä hormonien korvaushoidolla kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. taulukko 1).

### *Tyypin 1 diabetes*

Immuunijärjestelmään liittyvää tyypin 1 diabetesta on raportoitu PD-1-estäjähoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava diabeteksen merkkien ja oireiden sekä hyperglykemian kliinisen arvon mukaisesti ja hoidettava oraalilla hyperglykemiavalmisteilla tai insuliinilla sekä retifanlimabihoitoa mukauttamalla (ks. taulukko 1).

### *Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus*

Immuunijärjestelmään liittyvää munuaistulehdusta on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava munuaisten toiminnan muutosten varalta ja hoidettava retifanlimabihoitoa mukauttamalla sekä kortikosteroideilla (ks. taulukko 4.2).

### *Immuunijärjestelmään liittyvät ihoreaktiot*

Immuunijärjestelmään liittyviä ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu retifanlimabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). PD-1-estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymätapauksia. Potilaita on tarkkailtava ihoreaktioiden merkkien ja oireiden varalta. Immuunijärjestelmään liittyviä ihoreaktioita on hoidettava taulukon 1 suositusten mukaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa retifanlimabin käyttöä potilaalla, jolla on aiemmin ollut vaikea tai hengenvaarallinen ihoreaktio aiemman immuuniaktivaation vapauttajahoidon yhteydessä.

### *Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset*

Retifanlimabihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisesti merkittäviä, immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia. Niitä olivat esimerkiksi uveiitti, niveltulehdus, lihastulehdus, demyelinoiva polyneuropatia (esim. Guillain-Barrén oireyhtymä), haimatulehdus ja sydänlihastulehdus (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava mukauttamalla retifanlimabihoitoa kohdan 4.2 ohjeiden mukaisesti.

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Retifanlimabi saattaa muiden terapeuttisten proteiinien tapaan aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka saattavat joskus olla vakavia. Potilaita on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden merkkien ja oireiden varalta. Reaktion vakavuuden ja hoitovasteen mukaan retifanlimabihoito on keskeytettävä tai infuusionopeutta on alennettava tai hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2). Kuumelääkkeen ja/tai antihistamiinin antamista esilääkkeenä on harkittava potilailla, joilla on aiemmin ollut kliinisesti merkittäviä reaktioita terapeuttisten proteiinien infusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8).

### *Siirteeseen liittyvät haittavaikutukset*

#### *Elinsiirteiden hyljintä*

PD-1-estäjähoitoa saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu elinsiirteiden hyljintää. Retifanlimabihoito saattaa suurentaa hyljinnän riskiä potilailla, joille on tehty elinsiirto. Tällaisilla potilailla on arvioitava retifanlimabihoiton hyötyä suhteessa siirteiden hyljinnän riskiin.

#### *Allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) komplikaatiot*

Allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) saaneilla potilailla voi esiintyä kuolemaan johtavia ja muita vakavia komplikaatioita PD-1/PD-L1-estäjävasta-ainehoidon aikana tai sen jälkeen. Siirtoon liittyviä komplikaatioita ovat esimerkiksi hyperakuutti käänteishyljintä (GvHD), akuutti GvHD, krooninen GvHD, kevennettyä esihoitoa seuraava maksan laskimotukossairaus ja steroidihoitoa vaativa kuumeoireyhtymä (ilman tunnistettua infektiosta johtuvaa syytä). Tällaisia komplikaatioita saattaa ilmaantua PD-1/PD-L1-estäjän ja allogeenisen HSCT:n väliseen



vuorovaikutukseen liittyvästä hoidosta huolimatta. Potilaita on seurattava tarkasti siirtoon liittyvien komplikaatioiden varalta, ja nopea puuttuminen saattaa olla tarpeen. Ennen allogeenista HSCT:tä tai sen jälkeen annettavan PD-1/PD-L1-estäjävästään-ainehoidon hyödyt ja haitat on arvioitava.

#### Kliinisestä ohjelmasta poissuljetut potilaat

Kliinisestä ohjelmasta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypistemäärä lähtötilanteessa  $\geq 2$ ; oireiset keskushermoston etäpesäkkeet; aiempi immuunihoido tai systeemistä immuunisalpaajahoitoa vaatinut autoimmuunisairaus; muut maligniteetit viimeisten 3 vuoden aikana; elinsiirre tai aktiivinen maksatulehdus. Kliiniseen ohjelmaan ei otettu myöskään potilaita, joilla oli kontrolloimaton HIV-infektio (CD4+-arvo  $< 300$  solua/ $\mu$ l, havaittavissa oleva viruskuorma, tai eivät saaneet erittäin aktiivista antiretroviraalista hoitoa).

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Retifanlimabilla ei ole tehty muodollisia farmakokineettisiä lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia. Koska retifanlimabi poistuu verenkierrosta katabolian kautta, metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole odotettavissa.

Systeemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien käyttöä on systeemisten kortikosteroidien fysiologisia annoksia ( $\leq 10$  mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) lukuun ottamatta vältettävä ennen retifanlimabihoitoa aloittamista, koska ne saattavat vaikuttaa retifanlimabin farmakodynaamiseen aktiivisuuteen ja tehoon. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immuunisalpaajia voidaan kuitenkin retifanlimabihoitoa aloittamisen jälkeen käyttää immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoitamiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Retifanlimabiin ei odoteta kohdistuvan eikä sen odoteta aiheuttavan lääkevalmisteiden välisiä interaktiota, jotka liittyvät lääkeaineiden kuljettajaproteiineihin tai CYP-entsyymeihin.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä retifanlimabihoitoa aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen retifanlimabiannoksen jälkeen.

#### Raskaus

Retifanlimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Retifanlimabin vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu koe-eläimillä. Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että PD-1/PD-L1-reitin estäminen saattaa suurentaa kehittyvään sikiöön kohdistuvaa immuunivälitteistä hyljintää, joka johtaa sikiökuolemaan. Retifanlimabi saattaa siten vaikutusmekanisminsa perusteella aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ihmisen IgG4-immunoglobuliinien tiedetään ylittävän istukkaesteen, minkä vuoksi retifanlimabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. ZYNYZ-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 5.3).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö retifanlimabi ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa retifanlimabin erittymisestä maitoon koe-eläimillä.

Ihmisen IgG:iden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien päivien ajan synnytyksestä lukien. Pitoisuudet laskevat vähäisiksi pian sen jälkeen. Näin ollen imetetävälle vauvalle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois tämän lyhyen jakson aikana. Kyseisen jakson osalta on päätettävä, keskeytetäänkö/lopetetaanko retifanlimabihoito ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt

lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Retifanlimabia voidaan käyttää myöhemmin imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

#### Hedelmällisyys

Retifanlimabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeita retifanlimabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

ZYNYZ-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on väsymyksen kaltaisten mahdollisten haittavaikutusten (ks. kohta 4.8) vuoksi neuvottava varovaisuuteen ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä, kunnes he ovat varmoja, ettei retifanlimabi vaikuta heidän toimintakykynsä haitallisesti.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Retifanlimabin käytön yhteydessä on esiintynyt immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, korjaantuivat asianmukaisen lääkehoidon aloittamisen tai retifanlimabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. jäljempänä oleva kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”).

Yleisimmät haittavaikutukset ovat väsymys (35,4 %), ihottuma (18,8 %), ripuli (18,6 %), anemia (16,2 %), kutina (15,9 %), nivelkipu (13,3 %), ummetus (13,3 %), pahoinvointi (13,3 %), kuume (13,1 %) ja ruokahalun heikkeneminen (12,6 %). Haittavaikutukset olivat vakavia 11,7 %:lla potilaista. Suurin osa vakavista haittavaikutuksista oli immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia.

ZYNYZ-hoito lopetettiin pysyvästi haittavaikutusten takia 8 %:lla potilaista, useimmiten immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten vuoksi.

##### Haittavaikutustaulukko

Retifanlimabin turvallisuutta on arvioitu 452 potilaalla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia ja jotka saivat suositellun annoksen 500 mg 4 viikon välein. Näistä potilaista 107 sairasti metastaattista tai paikallisesti uusiutunutta, edennyttä merkelinsolukarsinoomaa. Hoidon mediaanikesto oli 5,4 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 27 kuukautta). Alla esitetyt esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin ilmoitettuihin lääkkeen haittavaikutuksiin. Tutkija ei ole arvioinut syy-seuraussuhdetta. Reaktiot esitetään elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2: Retifanlimabihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset (N = 452)**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Kaikkien asteiden esiintymistiheys</b>	<b>Asteiden 3–4 esiintymistiheys</b>
Veri ja imukudos	<b>Hyvin yleinen</b> Anemia <sup>a</sup>	<b>Yleinen</b> Anemia <sup>a</sup>
Umpieritys	<b>Yleinen</b> Kilpirauhasen vajaatoiminta Kilpirauhasen liikatoiminta  <b>Melko harvinainen</b> Lisämunaisten vajaatoiminta Kilpirauhastulehdus <sup>b</sup> Hypofysiitti Tyypin 1 diabetes <sup>c</sup>	<b>Melko harvinainen</b> Lisämunaisten vajaatoiminta Hypofysiitti Tyypin 1 diabetes <sup>c</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Kaikkien asteiden esiintymistiheys</b>	<b>Asteiden 3–4 esiintymistiheys</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<b>Hyvin yleinen</b> Ruokahalun heikkeneminen	<b>Melko harvinainen</b> Ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	<b>Yleinen</b> Parestesia  <b>Melko harvinainen</b> Polyneuropatia <sup>d</sup> Radikulopatia Äänihuulihalvaus	<b>Melko harvinainen</b> Polyneuropatia <sup>d</sup> Radikulopatia
Silmät	<b>Melko harvinainen</b> Uveiitti <sup>e</sup> Sarveiskalvotulehdus	<b>Melko harvinainen</b> Uveiitti <sup>e</sup>
Sydän	<b>Melko harvinainen</b> Sydänpussitulehdus Sydänlihastulehdus	<b>Melko harvinainen</b> Sydänlihastulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<b>Yleinen</b> Pneumoniitti <sup>f</sup>	<b>Melko harvinainen</b> Pneumoniitti <sup>f</sup>
Ruoansulatuselimistö	<b>Hyvin yleinen</b> Ripuli Pahoinvointi Ummetus  <b>Yleinen</b> Paksusuolitulehdus <sup>g</sup>  <b>Melko harvinainen</b> Haimatulehdus	<b>Melko harvinainen</b> Ripuli Haimatulehdus Paksusuolitulehdus <sup>g</sup>
Maksa ja sappi	<b>Yleinen</b> Maksasoluvaurio Maksatulehdus <sup>h</sup>  <b>Melko harvinainen</b> Hyperbilirubinemia Sappitietulehdus	<b>Melko harvinainen</b> Maksatulehdus <sup>h</sup> Maksasoluvaurio Sappitietulehdus Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	<b>Hyvin yleinen</b> Ihottuma <sup>i</sup> Kutina	<b>Yleinen</b> Ihottuma <sup>i</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<b>Hyvin yleinen</b> Nivelkipu  <b>Melko harvinainen</b> Niveltulehdus <sup>j</sup> Myosiitti Eosinofiilinen faskiitti Polymyalgia rheumatica	<b>Melko harvinainen</b> Nivelkipu Niveltulehdus <sup>j</sup> Myosiitti Eosinofiilinen faskiitti
Munuaiset ja virtsatiet	<b>Yleinen</b> Akuutti munuaisvaurio Munuaissten vajaatoiminta  <b>Melko harvinainen</b> Tubulointerstiaalinen nefriitti	<b>Melko harvinainen</b> Akuutti munuaisvaurio Tubulointerstiaalinen nefriitti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Kaikkien asteiden esiintymistiheys</b>	<b>Asteiden 3–4 esiintymistiheys</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<b>Hyvin yleinen</b> Väsymys <sup>k</sup> Kuume	<b>Yleinen</b> Väsymys <sup>k</sup>  <b>Melko harvinainen</b> Kuume
Tutkimukset	<b>Yleinen</b> Transaminaasiarvon suureneminen <sup>l</sup> Veren kreatiniiniarvon suureneminen Amylaasiarvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen Veren bilirubiiniarvon suureneminen Veren TSH-arvon suureneminen  <b>Melko harvinainen</b> Veren TSH-arvon pieneneminen	<b>Yleinen</b> Transaminaasiarvon suureneminen <sup>l</sup>  <b>Melko harvinainen</b> Veren bilirubiiniarvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen Amylaasiarvon suureneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<b>Yleinen</b> Infuusioon liittyvä reaktio <sup>m</sup>	<b>Melko harvinainen</b> Infuusioon liittyvä reaktio <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Sisältää anemian, raudanpuuteanemian, pahanlaatuisesta sairaudesta johtuvan anemian ja B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksesta johtuvan anemian

<sup>b</sup> Sisältää kilpirauhastulehduksen ja kilpirauhasen autoimmuunitulehduksen

<sup>c</sup> Sisältää diabeettisen ketoasidoosin

<sup>d</sup> Sisältää polyneuropatian ja demyelinoivan polyneuropatian

<sup>e</sup> Sisältää uveiitin ja iriitin

<sup>f</sup> Sisältää pneumoniitin, interstitiaalisen keuhkosairauden, organisoituvan pneumonian ja keuhkojen infiltraation

<sup>g</sup> Sisältää paksusuolitulehduksen ja immuunivälitteisen enterokoliitin

<sup>h</sup> Sisältää maksatulehduksen ja autoimmuunimaksatulehduksen

<sup>i</sup> Sisältää ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, kutiavan ihottuman, ihotulehduksen, psoriaasin, täpläisen ihottuman, näppyläisen ihottuman, likenoidin keratoosin, märkärakkulaisen ihottuman, vesikelloisen ihottuman, käsi-jalkaoireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin ja toksisen äkillisen ihottuman

<sup>j</sup> Sisältää niveltulehduksen ja moniniveltulehduksen

<sup>k</sup> Sisältää astenian ja väsymyksen

<sup>l</sup> Sisältää transaminaasiarvon suurenemisen, ALAT-arvon suurenemisen ja ASAT-arvon suurenemisen

<sup>m</sup> Sisältää lääkeyliherkkyyden ja infuusioon liittyvän reaktion

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa kuvatut haittavaikutukset perustuvat retifanlimabin turvallisuuteen yhdistetyssä analyysipopulaatiossa, johon kuuluvilla 452 potilaalla oli edenneitä kiinteitä maligniteetteja, mukaan lukien potilaat, jotka sairastivat metastaattista tai paikallisesti uusiutunutta, edennyttä MCC:tä. Haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.2.

#### Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset (ks. kohta 4.4)

##### *Immuunijärjestelmään liittyvä pneumoniitti*

Immuunijärjestelmään liittyvää pneumoniittia esiintyi 3,1 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 1,3 % oli astetta 2, 0,9 % astetta 3 ja 0,2 % astetta 5. Mediaaniaika pneumoniitin ilmaantumiseen oli 100 päivää (vaihteluväli 43–673 päivää). Pneumoniitti johti retifanlimabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla potilaista. Pneumoniitin saaneista potilaista 71,4 % sai systeemisiä kortikosteroideja. Pneumoniitti parani 78,6 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 37 päivää (vaihteluväli 9–104 päivää).

#### *Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus*

Immuunijärjestelmään liittyvää paksusuolitulehdusta esiintyi 2,7 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 1,1 % oli astetta 2, 0,4 % astetta 3 ja 0,2 % astetta 4. Mediaaniaika paksusuolitulehduksen ilmaantumiseen oli 165,5 päivää (vaihteluväli 11–749 päivää). Paksusuolitulehdus johti retifanlimabihoidon lopettamiseen 0,9 %:lla potilaista. Paksusuolitulehduksen saaneista potilaista 75 % sai systeemisiä kortikosteroideja ja 8,3 % muuta immuunisalpaajaa (infliksiimabia). Pneumoniitti parani 66,7 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 83,5 päivää (vaihteluväli 15–675 päivää).

#### *Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus*

Immuunijärjestelmään liittyvää munuaistulehdusta esiintyi 2 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 0,4 % oli astetta 2, 1,1 % astetta 3 ja 0,4 % astetta 4. Mediaaniaika munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 176 päivää (vaihteluväli 15–515 päivää). Munuaistulehdus johti retifanlimabihoidon lopettamiseen 1,1 %:lla potilaista. Munuaistulehduksen saaneista potilaista 66,7 % sai systeemisiä kortikosteroideja. Munuaistulehdus parani 44,4 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 22,5 päivää (vaihteluväli 9–136 päivää).

#### *Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet*

Kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 10,2 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 4,9 % oli astetta 2. Mediaaniaika kilpirauhasen vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 88 päivää (vaihteluväli 1–505 päivää). Mikään näistä tapahtumista ei johtanut retifanlimabihoidon lopettamiseen. Kilpirauhasen vajaatoiminta parani 32,6 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 56 päivää (vaihteluväli 2–224 päivää).

Kilpirauhasen liikatoimintaa esiintyi 5,8 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 2,7 % oli astetta 2. Mediaaniaika kilpirauhasen liikatoiminnan ilmaantumiseen oli 55,5 päivää (vaihteluväli 8–575 päivää). Mikään näistä tapahtumista ei johtanut retifanlimabihoidon lopettamiseen. Kilpirauhasen liikatoiminta parani 61,5 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 74 päivää (vaihteluväli 15–295 päivää).

Hypofysiittia esiintyi 0,7 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 0,4 % oli astetta 2 ja 0,2 % astetta 3. Mediaaniaika hypofysiitin ilmaantumiseen oli 308 päivää (vaihteluväli 266–377 päivää). Hypofysiitti johti retifanlimabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla potilaista. Hypofysiitti parani 33,3 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut aika oli 6 päivää.

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,9 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 0,4 % oli astetta 2 ja 0,4 % astetta 3. Mediaaniaika lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 220,5 päivää (vaihteluväli 146–275 päivää). Mikään näistä tapahtumista ei johtanut retifanlimabihoidon lopettamiseen. Lisämunuaisten vajaatoiminta parani 25 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut aika oli 12 päivää.

Diabeettisena ketoasidoosina (aste 3) ilmentynyttä tyypin 1 diabetesta esiintyi 0,2 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista. Aika diabeettisen ketoasidoosin ilmaantumiseen oli 284 päivää. Tapahtuma ei johtanut retifanlimabihoidon lopettamiseen, ja se parani 6 päivässä.

#### *Immuunijärjestelmään liittyvä maksatulehdus*

Immuunijärjestelmään liittyvää maksatulehdusta esiintyi 3,5 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 0,9 % oli astetta 2, 2,4 % astetta 3 ja 0,2 % astetta 4. Mediaaniaika maksatulehduksen ilmaantumiseen oli 70,5 päivää (vaihteluväli 8–580 päivää). Maksatulehdus johti retifanlimabihoidon lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista. Maksatulehduksen saaneista potilaista 81,3 % sai systeemisiä kortikosteroideja ja 6,3 % muuta immuunisalpaajaa (mykofenolaattimofetiilia). Maksatulehdus parani 56,3 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 22 päivää (vaihteluväli 6–104 päivää).

### *Immuunijärjestelmään liittyvät ihoreaktiot*

Immuunijärjestelmään liittyviä ihoreaktioita esiintyi 9,5 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 8 % oli astetta 2, 1,1 % astetta 3 ja 0,2 % astetta 4. Mediaaniaika ihoreaktioiden ilmaantumiseen oli 86 päivää (vaihteluväli 2–589 päivää). Ihoreaktiot johtivat retifanlimabihoidon lopettamiseen 0,7 %:lla potilaista. Ihoreaktioita saaneista potilaista 32,6 % sai systeemisiä kortikosteroideja. Ihoreaktiot paranivat 72,1 %:lla potilaista, ja paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 37 päivää (vaihteluväli 3–470 päivää).

### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 6,2 %:lla retifanlimabia saaneista potilaista; 2,2 % oli astetta 2 ja 0,4 % astetta 3. Infuusioon liittyvät reaktiot johtivat retifanlimabihoidon lopettamiseen 0,4 %:lla potilaista.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, PD-1/PD-L1 (ohjelmoitu solukuolemaproteiini 1/kuolemaligandi 1) estäjät. ATC-koodi: L01FF10

#### Vaikutusmekanismi

Retifanlimabi on immunoglobuliini G4-luokan (IgG4) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu ohjelmoidun solukuoleman reseptoriin-1 (PD-1) ja estää sen vuorovaikutuksen ligandien PD-L1 ja PD-L2 kanssa. Ligandit PD-L1 ja PD-L2 ilmenevät antigeenia esittelevissä soluissa, ja näitä ligandeja saattavat ilmentää tuumorisolut ja/tai muut tuumorimikroympäristön solut. PD-1:n sitoutuminen sen ligandeihin PD-L1 ja PD-L2 estää T-solujen toimintoja, kuten proliferaatiota, sytokiinien erityystä ja sytotoksista aktiivisuutta. Retifanlimabi sitoutuu PD-1-reseptoriin, estää sen vuorovaikutuksen ligandiensa PD-L1 ja PD-L2 kanssa sekä voimistaa T-solujen aktiivisuutta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### Immunogeenisyys

Anti-lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin harvoin. Merkkejä ADA:n vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Retifanlimabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin PODIUM-201-tutkimuksessa. Tähän avoimeen, yksiaaraiseen, monialueelliseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli metastaatinen tai paikallisesti uusiutunut, edennyt merkelinsolukarsinooma (MMC) ja jotka eivät olleet saaneet edenneeseen sairauteensa aiempaa systeemistä hoitoa. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli autoimmuunisairaus tai immuunisalpausta edellyttävä sairaus, vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai kliinisesti merkittävä sydänsairaus tai joille oli tehty elinsiirto tai joiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypistemäärä (PS) oli  $\geq 2$ . Tutkimukseen otettiin HIV-positiivisia potilaita, joiden viruskuorma ei ollut havaittavissa, joiden CD4+-arvo oli  $\geq 300$  solua/mikrolitra ja jotka saivat antiretroviraalista hoitoa.

Potilaat saivat retifanlimabia 500 mg 4 viikon välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni haittavaikutuksia, jotka eivät olleet hyväksyttävissä, kuitenkin enintään 2 vuotta. Tehoa arvioitiin ensimmäisen hoitovuoden ajan 8 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein. Tärkeintä tehon tulomuuttujaa, vahvistettua objektiivista vasteosuutta, ja vasteen kestoa arvioi riippumaton keskitetty arviointilautakunta RECIST v1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) mukaan. Kaikkia jatkuvia vasteita seurattiin vähintään 12 kuukauden ajan.

Teho analysoitiin yhteensä 101 potilaan osalta. Tutkimukseen otettujen potilaiden iän mediaani oli 71,1 vuotta (vaihteluväli 38–90 vuotta), ja 39 potilaan (39 %) ikä oli vähintään 75 vuotta. Potilaista 67,3 % oli miespuolisia, kaikki potilaat yhtä lukuun ottamatta olivat valkoihoisia ja potilaiden Eastern Cooperative Oncology Group -suorituskykypistemäärä oli 0 (73,3 %) tai 1 (26,7 %). Potilaista 37 % oli saanut aiemmin sädehoitoa ja 68,3 % kirurgista hoitoa. Sairaus oli metastaattinen 90 %:lla potilaista. Yksi potilas oli HIV-positiivinen. Valtaosa testatuista tuumorinäytteistä (72,3 %) oli positiivisia Merkelin solun polyoomaviruksen (MCPyV) suhteen.

Yhteenveto tehotuloksista on esitetty taulukossa 3. Hoidon mediaanikesto oli 10,3 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 24,8 kuukautta).

**Taulukko 3: POD1UM-201-tutkimuksen tehotulokset potilailla, joilla oli metastaattinen tai uusiutunut, paikallisesti edennyt MCC**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>ZYNYZ (N = 101)</b>
<b>Objektiivinen vasteosuus</b>	
Objektiivinen vasteosuus (95 %:n LV)	53,5 % (43,3, 63,5)
Täydellinen vaste	16,8 %
Osittainen vaste	36,6 %
<b>Vasteen kesto</b>	
Mediaani kuukausina (95 %:n LV)	25,3 (14,2, Ei arv.)
Minimi, maksimi (kuukautta)	1,1, 38,7+

LV = luottamusväli; Ei arv. = Ei arvioitavissa; + tarkoittaa vasteen jatkumista edelleen.

Seurannan mediaanikesto: 17,6 kuukautta (vaihteluväli 1,1–38,7 kuukautta).

*Teho ja PDL1/MCPyV-status*

Kliinistä aktiivisuutta havaittiin PDL1- tai MCPyV-statukselta riippumatta. Taulukossa 4 on objektiivisten vasteosuuksien yhteenveto tuumorin PDL1-ilmentymisen ja MCPyV-statuksen mukaan MCC-potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa kemoterapiaa, sekä näiden potilaiden keskeiset biomarkeritulokset POD1UM-201-tutkimuksessa.

**Taulukko 4: Objektiiviset vasteosuudet tuumorin PD-L1-ilmentämisen ja MCPyV-statusen mukaan**

	<b>ZYNYZ</b> <b>Objektiiviset vasteosuudet</b> <b>(95 %-n LV)</b> <b>N = 101</b>
<b>PD-L1-ilmentyminen<sup>a</sup>, katkaisuarvo <math>\geq 1</math> %</b>	
Positiivinen (n = 83)	57,8 % (46,5, 68,6)
Negatiivinen tai puuttuu (n = 18)	33,3 % (13,3, 59,0)
<b>MCPyV-status</b>	
Positiivinen (n = 73)	52,1 % (40, 63,9)
Negatiivinen, epäselvä tai puuttuu (n = 28)	57,1 % (37,2, 75,5)

MCPyV = Merkelin solun polyoomavirus.

<sup>a</sup> PD-L1-ilmentyminen määritettiin immunohistokemian (IHC) avulla Combined Positive Score (CPS) -pistemäärän perusteella.

#### Läkkäät potilaat

Tehopopulaation retifanlimabihoitoa saaneista 101 potilaasta 76,2 % (77/101) oli iältään vähintään 65-vuotiaita ja 38,6 % (39/101) vähintään 75-vuotiaita. Objektiiviset vasteosuudet näissä ikäryhmissä olivat vastaavasti 55,8 % (95 %-n LV: 44,1, 67,2) ja 48,7 % (95 %-n LV: 32,4, 65,2).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ZYNYZ-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien MCC:n hoidossa. Ks. kohdasta 4.2 tiedot käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Retifanlimabin farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa kerättiin 634 potilasta koskevaa pitoisuusdataa. Potilaiden retifanlimabiannokset olivat 1, 3, 10 mg/kg 2 viikon välein, 375 mg 3 viikon välein tai 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg ja 750 mg 4 viikon välein. AUC-arvo muuttui tutkitulla annosalueella suhteessa annoksen kokoon. Vakaan tilan  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen geometriset keskiarvot (CV %) suositellulla annoksella, 500 mg 4 viikon välein, olivat 193 mg/l (24,1 %) ja 2 190 vrk\*mg/l (32,4 %).

#### Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV %) oli 6,1 l (20,2 %).

#### Biotransformaatio

Retifanlimabin aineenvaihduntareittiä ei ole karakterisoitu. Retifanlimabin oletetaan kataboloituvan proteiinin hajoamisprosessien kautta.

#### Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella arvioitu puhdistuman geometrinen keskiarvo (CV %) on 0,314 l/vrk (36 %), kun huomioon ei oteta puhdistuman ajan mukaan vaihtelevaa osuutta. Puoliintumisaika on ensimmäisen annoksen jälkeen 14,6 päivää (31,5 %) ja vakaassa tilassa 18,7 päivää (28,7 %).

#### Erityisryhmät

Seuraavilla tekijöillä ei odoteta olevan kliinisesti olennaista vaikutusta retifanlimabin farmakokinetiikkaan: ikä (vaihteluväli: 18–94 vuotta), paino (35–133 kg), sukupuoli, rotu tai tuumorikuorma.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta retifanlimabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa potilailla, joilla oli lievä (n = 277) tai keskivaikkea



(n = 142) munuaisten vajaatoiminta (eGFR 89–30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; n = 419), verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; n = 200). Retifanlimabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti olennaisia eroja. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (n = 4, alin eGFR 26,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), on vain rajallisesti tietoa. Retifanlimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta retifanlimabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa potilailla, joilla oli lievä (n = 78; kokonaisbilirubiini > ULN – 1,5 ULN tai ASAT > ULN) maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 555; kokonaisbilirubiini ja ASAT ≤ ULN). Retifanlimabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti olennaisia eroja. Potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (n = 1; kokonaisbilirubiini 1,5–3,0 kertaa ULN, ASAT-arvo mikä tahansa), on vain rajallisesti tietoa. Retifanlimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini 3,0–10 kertaa ULN, ASAT-arvo mikä tahansa).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Apinatutkimuksissa ei tehty toksikologisesti merkittäviä havaintoja enintään 13 viikkoa kestäneessä altistuksessa tasoilla, jotka ylittävät riittävästi kliinisen altistuksen suositellulla annoksella, 500 mg retifanlimabia 4 viikon välein.

Retifanlimabin karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta ei ole tutkittu.

Retifanlimabin vaikutusta lisääntymiseen ja kehitystoksisuutta ei ole tutkittu koe-eläimillä. PD-1/PD-L1-reitin keskeisiin toimintoihin kuuluu raskauden jatkumisen tukeminen ylläpitämällä äidin immuunitoleranssia sikiötä kohtaan. Raskauden rottamalleissa PD-L1-signaaloinnin estämisen on osoitettu haittaavan toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän sikiöiden menetyksiä. Siksi retifanlimabin antoon raskauden aikana saattaa liittyä suurentunut keskenmenon tai kuolleena syntymisen riski. Kirjallisuudessa ei ole raportoitu PD-1/PD-L1-signaaloinnin estämiseen liittyviä epämuodostumia näiden eläinten jälkeläisillä. Immuunivälitteisiä sairauksia esiintyi kuitenkin PD-1 ja PD-L1 poistogeenisillä hiirillä. Sikiön altistuminen retifanlimabille voi retifanlimabin vaikutusmekanismiin vuoksi suurentaa immuunivälitteisten sairauksien kehittymisen tai normaalin immuunivasteen muuttumisen riskiä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasetaatitrihydraatti (pH:n säätämiseen) (E262)  
Jäätikkahappo (E260)  
Sakkaroosi  
Polysorbaatti 80 (E433)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja/tai laimenninten kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Saman infuusioletkun kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

### Laimennuksen jälkeen

Kemiallinen ja fyysinen stabiilisuus käytössä on osoitettu 24 tunnin ajalta 2 °C–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta huoneenlämmössä (20 °C–25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa käyttöön liittyvistä säilytysajoista ja säilytysolosuhteista ennen käyttöä, eikä valmistetta yleisesti ottaen saa säilyttää yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Tyyppin I injektiopullo, joka on suljettu FluroTec-pinnoitetulla klooributyylikumitulpalla, alumiinitivisteellä ja muovisella repäisykorkilla, ja jonka sisältö on 20 ml konsentraattia.

Jokaisessa rasiassa on yksi injektiopullo.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Valmistelu ja antotapa

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen antamista tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Retifanlimabi on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on samea tai värjäytynyt tai jos siinä on näkyviä hiukkasia.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Ota injektiopullostasi 20 ml (500 mg) retifanlimabia ja siirrä se laskimoinfuusiopussiin, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuosta tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) -injektioliuosta ja valmista näin laimennettu liuos, jonka lopullinen konsentraatio on 1,4 mg/ml – 10 mg/ml. Käytä polyvinyylikloridista (PVC) ja di-2-etyyliheksyyliftalaatista (DEHP), polyolefiinikopolymeerista, polyolefiinista ja polyamidista tai etyleenivinyylisetaatista valmistettuja infuusiopusseja.
- Sekoita laimennettu liuos kääntämällä pussi varovasti ylösalaisin. Infuusiopussia ei saa ravistaa.
- Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos olisi käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus käytön kannalta on osoitettu seuraavasti:
  - 8 tuntia huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) (sisältäen infuusion keston).  
TAI
  - 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C). Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöön ennen antamista. Laimennettu liuos on annettava 4 tunnin kuluessa (sisältäen infuusion keston) jääkaapista ottamisen jälkeen. Ei saa jäätyä.
- Hävitä, jos laimennetussa liuoksessa on värimuutoksia tai jos siinä on vierasainehiukkasia lukuun ottamatta pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Anna retifanlimabi laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana käyttäen steriiliä, pyrogeenitöntä, vähän proteiineja sitovasta polyeetterisulfonista, polyvinyyliideenifluoridista tai selluloosa-asetaatista valmistettua letkua, jossa on 0,2–5 mikrometrin letkusuodatin tai lisäsuodatin tai 15 mikrometrin verkkoletkusuodatin tai -lisäsuodatin.
- Saman infuusioletkun kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.

### Hävittäminen

- Retifanlimabi on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäänyt lääkevalmiste.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1800/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
Yhdysvallat

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan (MAH) on ennen ZYNYZ-valmisteiden tuomista myyntiin kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen valvontaviranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintämedia, jakelumuodot ja mahdolliset muut ohjelmaan liittyvät näkökohdat.

Koulutusohjelman tarkoituksena on immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten minimointi ja ZYNYZ-valmisteen riski-hyötysuhteen optimointi. Tämän työkalun tarkoituksena on varmistaa, että potilaan ZYNYZ-hoitoon liittyvät tiedot ja hoidon merkittävät immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutukset riskit ovat jatkuvasti potilaan saatavilla ja että tarvittavat terveydenhuollon ammattilaiset saavat ne tarpeen mukaan. Potilaskortin tiedot painottuvat immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten merkkeihin ja oireisiin sekä potilaan ja tarvittavan terveydenhuollon ammattilaisen parhaisiin toimintatapoihin.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että seuraavat koulutusmateriaalit ovat saatavilla / toimitetaan kaikissa jäsenvaltioissa, joissa ZYNYZ-valmiste on myynnissä, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän ZYNYZ-valmistetta:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti

**Potilaskortissa** on oltava seuraavat keskeiset viestit:

- Potilasta kulloinkin hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu varoitus, että potilas käyttää ZYNYZ-valmistetta, sekä tiedot hätätilanteiden varalta.
- Tieto siitä, että ZYNYZ-hoitoon voi liittyä suurentunut immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten riski.
- Turvallisuuden kannalta olennaiset merkit tai oireet sekä tiedot siitä, milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- ZYNYZ-valmisteen määrääjän yhteystiedot.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZYNYZ 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
retifanlimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 500 mg retifanlimabia (25 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: E262, E260, sakkaroosi, E433, injektionesteisiin käytettävä vesi  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
500 mg/20 ml  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Annetaan laimennuksen jälkeen laskimoon.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1800/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

ZYNYZ 500 mg steriili konsentraatti  
retifanlimabi  
Annetaan laimennuksen jälkeen i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

500 mg/20 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### ZYNYZ 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten retifanlimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. Kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin tätä lääkettä annetaan sinulle, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Pidä kortti mukanasi koko ZYNYZ-hoitosi ajan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ZYNYZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ZYNYZ-valmistetta
3. Miten ZYNYZ-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZYNYZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä ZYNYZ on ja mihin sitä käytetään**

ZYNYZ-valmisteen vaikuttava aine on retifanlimabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (proteiini, joka tunnistaa kehosta tietyn kohdeaineen ja kiinnittyy siihen). ZYNYZ auttaa immuunijärjestelmääsi taistelemaan syöpää vastaan.

ZYNYZ-valmistetta käytetään aikuisilla **merkelinsolukarsinooman**, harvinaisen **ihosyövän** muodon, hoitamiseen. Sitä annetaan, jos syöpä on levinnyt tai uusiutunut eikä sitä voida hoitaa kirurgisesti tai sädehoidolla.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ZYNYZ-valmistetta**

**ZYNYZ-valmistetta ei saa antaa sinulle**

- jos olet allerginen retifanlimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan ZYNYZ-valmistetta, jos

- sinulla on sairaus, jossa kehon immuunijärjestelmä hyökkää omia solujasi vastaan
- sinulle on tehty elinsiirto tai luuydinsiirto (kantasolusiirto) luovuttajan kantasoluilla
- sinulla on keuhko- tai hengitysvaikeuksia
- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- sinulla on diabetes.

**Kerro heti lääkärille**, jos huomaat jonkin seuraavista oireista hoidon aikana tai jos oireesi vaikeutuvat:

- **keuhkotulehdus** (pneumoniitti), kuten hengitysvaikeudet, rintakipu tai uusi tai pahentunut yskä

- **suolistotulehdus** (paksusuolitulehdus), kuten usein toistuva ripuli, jossa on usein verta ja/tai limaa, tavanomaista tiheämpi ulostamistarve, verinen, musta tai tervamainen uloste ja vaikea vatsakipu tai -arkuus.
- **maksatulehdus**, jonka oireita ovat esimerkiksi sitkeä pahoinvointi tai oksentelu, ruokahaluttomuus, kipu mahan oikealla puolella, silmien ja/tai ihon keltaisuus, uneliaisuus, tumma virtsa ja tavanomaista enemmän verenvuotoherkkyyttä tai mustelmien muodostumista.
- **hormonirauhasten ongelmat** (mukaan lukien aivolisäke, kilpirauhanen ja lisämunuaiset), jotka saattavat vaikuttaa näiden rauhasten toimintaan. Oireita ovat esimerkiksi nopea sydämen syke, huimaus, pyörtyminen, äärimmäisen voimakas väsymys, sitkeät tai poikkeavat päänsäryt, painon muutokset, hiustenlähtö, viluisuus tai ummetus.
- **tyypin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi**. Diabeteksen oireita ovat esimerkiksi tavanomaista voimakkaampi nälkäisyys tai janoisuus, toistuva virtsaaminen, painon lasku, väsymys tai pahoinvointi. Diabeettisen ketoasidoosin oireita ovat esimerkiksi ajatteluvaikeudet, uneliaisuus, vatsakipu, nopea ja syvä hengittäminen, makealta tai hedelmäiseltä tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa ja virtsan tai hien poikkeava haju.
- **munuaistulehdus**. Oireita ovat esimerkiksi virtsamäärän pienentyminen, virtsan vaahtoaminen, verivirtsaisuus tai virtsan verijäämät, jotka saattavat muuttaa virtsan väriä, nilkkojen turvotus tai ruokahaluttomuus.
- **iho-ongelmat**, jotka saattavat johtaa vakavaan ihoreaktioon (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä). Oireita ovat esimerkiksi ihottuma, kutina, ihon rakkulat tai haavaumat suussa tai nenän limakalvoilla, kurkussa tai sukuelimissä.
- **kehon muiden osien tulehdus** esimerkiksi silmissä (näkökyvyn muutokset), nivelissä, lihaksissa, hermoissa, haimassa (oireita ovat esimerkiksi vatsakipu, pahoinvointi tai oksentelu) tai sydänlihaksessa.
- **infuusioon liittyvät reaktiot**, kuten vilunväristykset, vapina, kankeus, kuume, kutina, ihottuma, punastuminen tai kasvojen turvotus, hengenahdistus tai vinkuva hengitys, huimaus tai pyörtyminen.

Jos sinulla on hoidon aikana jokin yllä mainituista oireista, älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkevalmisteilla oma-aloitteisesti. Lääkäri voi

- antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka ehkäisevät komplikaatioita ja vähentävät oireitasi
- tarkkailla sinua
- päättää, ettei seuraavaa ZYNYZ-annosta anneta
- lopettaa hoitosi tai
- hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusion reaktion vaikeuden mukaan vaihdellen, jos saat infuusioon liittyvän reaktion ZYNYZ-valmisteen antamisen aikana.

Huomaa, että yllä olevan luettelon oireet ilmenevät **joskus viivästyneinä**, mahdollisesti viikkoja tai kuukausia viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

**Elinsiirteen hyljintäkomplikaatiot**, mukaan lukien käännteishyljintä, saattavat luovuttajan kantasoluilla tehdyn luuydinsiirron (kantasolusiirto) saaneilla potilailla johtaa kuolemaan. Niitä saattaa esiintyä, jos sinulle tehdään siirto ennen ZYNYZ-hoitoa tai sen jälkeen. Lääkäri seuraa sinua näiden haittavaikutusten varalta.

### Lapset ja nuoret

ZYNYZ-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja ZYNYZ

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee etenkin immuunijärjestelmää salpaavia lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, jotka saattavat heikentää ZYNYZ-valmisteen vaikutusta. Lääkäri voi ZYNYZ-hoidon antamisen jälkeen määrätä sinulle kortikosteroideja hoidon mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi. Tämä ei vaikuta lääkkeen tehoon.

### **Ehkäisy**

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisestä ZYNYZ-annoksesta.

### **Raskaus**

**ZYNYZ-valmistetta ei saa antaa sinulle, jos olet raskaana**, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä. ZYNYZ voi aiheuttaa syntymättömälle lapselle haittaa tai kuoleman. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista sinulle.

### **Imetys**

Ei tiedetä, erittyykö ZYNYZ äidinmaitoon. Imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Kysy lääkäriltä neuvoa, jos imetat.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

ZYNYZ-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos koet olevasi väsynyt, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin voit paremmin.

### **ZYNYZ sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annosyksikkö, eli sen voidaan sanoa olevan käytännössä natriumiton. Ennen kuin ZYNYZ annetaan sinulle, se kuitenkin sekoitetaan liuokseen, joka saattaa sisältää natriumia. Keskustele lääkärin kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

## **3. Miten ZYNYZ-valmistetta annetaan**

ZYNYZ annetaan sinulle sairaalassa tai klinikalla syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Suositteltu ZYNYZ-annos on 500 mg 4 viikon välein.

Lääkäri antaa ZYNYZ-valmisteen sinulle laskimoon tiputuksena (laskimoinfuusiona), joka kestää noin 30 minuuttia.

Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

### **Jos unohdat ZYNYZ-valmisteen antokäynnin**

On erittäin tärkeää, ettei tämän lääkkeen annoksia jää väliin. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan ja sovi uusi aika.

### **Jos lopetat ZYNYZ-valmisteen saamisen**

Hoidon lopettaminen saattaa lopettaa lääkkeen tehon. Älä lopeta ZYNYZ-hoitoa ilman, että sovit siitä lääkärin kanssa.

### **Potilaskortti**

Tämän pakkausselosteen tärkeitä tietoja löytyy potilaskortista, jonka olet saanut lääkäriltä. On tärkeää, että pidät potilaskortin mukana ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajillesi.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidostasi, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

ZYNYZ-valmisteella voi olla vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat joskus muuttua hengenvaarallisiksi ja johtaa kuolemaan. Haittavaikutuksia voi ilmaantua koska tahansa hoidon aikana tai hoidon päätyttyä. Saatat saada useita haittavaikutuksia samanaikaisesti (katso tiedot oireista kohdasta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”).

**Kerro heti lääkärille**, jos huomaat jonkin seuraavista **vakavista haittavaikutuksista**:

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkotulehdus (*pneumoniitti*)
- suolistotulehdus (*paksusuolitulehdus*)
- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- maksasoluvaurio
- munuaisten äkillinen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta
- infuusioon liittyvät reaktiot, joiden oireita voivat olla esimerkiksi vilunväristykset, vapina tai kuume, kutina tai ihottuma, punastuminen tai kasvojen turvotus, hengenahdistus tai vinkuva hengitys, huimaus tai pyörtyminen.

**Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus (*hypofysiitti*)
- diabeteksen aiheuttama veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi)
- hermovaurio, joka aiheuttaa tunnottomuutta ja heikotusta (polyneuropatia)
- hermopinne, joka johtuu selkärangan juuren/juurten vauriosta (*radikulopatia*)
- hengittämiseen, nielemiseen ja puhumiseen käytettävän kurkunpään hermovaurio (*äänihuulihalvaus*)
- silmätulehdus (*uveiitti*)
- silmän sarveiskalvon eli silmän etuosan kirkkaan kudoksen tulehdus (*sarveiskalvotulehdus*)
- sydämen peittävän kalvon tulehdus, joka aiheuttaa usein terävää rintakipua (*sydänpussitulehdus*)
- sydänlihastulehdus (*myokardiitti*)
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)

**Muita haittavaikutuksia** voi esiintyä:

**Hyvin yleiset** (voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- ruokahalun heikkeneminen
- ripuli
- pahoinvointi
- ummetus
- ihottuma
- ihon kutina (*pruritus*)
- nivelkipu (*artralgia*)
- väsymys (*uupumus*)
- kuume

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kilpirauhasen vajaatoiminta (*hypotyroidismi*)
- kilpirauhasen liikatoiminta (*hypertyroidismi*)
- käsien tai jalkaterien poikkeavat tuntemukset, kuten kihelmöinti tai tunnottomuus (parestesia)
- veren maksaentsyymiarvojen, mukaan lukien ASAT- ja ALAT-arvojen, suureneminen
- veren bilirubiiniarvojen suureneminen
- veren kreatiniiniarvojen suureneminen



- veren TSH-arvojen suureneminen
- amylaasiarvon (täkkelystä hajottava entsyymi) suureneminen (
- lipaasiarvon (rasvaa hajottava entsyymi) suureneminen

**Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- lisämunuaisten tuottamien hormonien erityksen väheneminen (lisämunuaisten vajaatoiminta)
- kilpirauhastulehdus (*tyreoidiitti*)
- sappitietulehdus (*kolangiitti*)
- veren bilirubiiniarvojen suureneminen, joka aiheuttaa silmien ja ihon keltaisuutta (*hyperbilirubinemia*)
- niveltulehdus (*artriitti*)
- lihastulehdus (*myosiitti*)
- lihaksen ja ihon välisen kudoksen tulehdus, joka saattaa aiheuttaa ihon turvotusta (eosinofiilinen faskiitti)
- lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä (polymyalgia rheumatica)
- veren TSH-arvojen pieneneminen

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. ZYNYZ-valmisteen säilyttäminen**

Terveydenhuollon ammattilaiset antavat ZYNYZ-valmisteen sinulle sairaalassa tai klinikalla. He vastaavat lääkkeen säilyttämisestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätymä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusiota voidaan valmistamisen jälkeen säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 8 tuntia 20 °C–25 °C:ssa. Aika tarkoittaa aikaa lääkkeen valmistamisesta infuusion päättymiseen.

Käyttämättä jäänyttä lääkettä ei saa säilyttää uudelleenkäyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä ZYNYZ sisältää**

- Vaikuttava aine on retifanlimabi.  
Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 25 mg retifanlimabia.  
Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 500 mg retifanlimabia.
- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti (E262), jätikkahappo (E260), sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”ZYNYZ sisältää natriumia”.

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

ZYNYZ on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Se on saatavana pakkauksessa, joka sisältää yhden lasisen 20 ml:n injektiopullon konsentraattia.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Alankomaat

## **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

## **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

### Valmistelu ja antotapa

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen antamista tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Retifanlimabi on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on samea tai värjäytynyt tai jos siinä on näkyviä hiukkasia.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Ota injektiopullosta 20 ml (500 mg) retifanlimabia ja siirrä se laskimoinfuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) injektio-liuosta tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) -injektio-liuosta ja valmista näin laimennettu liuos, jonka lopullinen konsentraatio on 1,4 mg/ml – 10 mg/ml. Käytä polyvinyylikloridista (PVC) ja di-2-etyyliheksyyliiftalaatista (DEHP), polyolefiinikopolymeerista, polyolefiinista ja polyamidista tai etyleenivinyylisetaatista valmistettuja infuusiopusseja.
- Sekoita laimennettu liuos kääntämällä pussi varovasti ylösalaisin. Infuusiopussia ei saa ravistaa.
- Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos olisi käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius käytön kannalta on osoitettu seuraavasti:
  - 8 tuntia huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) (sisältäen infuusion keston).  
TAI
  - 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C). Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmitä huoneenlämpöön ennen antamista. Laimennettu liuos on annettava 4 tunnin kuluessa (sisältäen infuusion keston) jääkaapista ottamisen jälkeen. Ei saa jäätyä.
- Hävitä, jos laimennetussa lioksessa on värimuutoksia tai jos siinä on vierasainehiukkasia lukuun ottamatta pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Anna retifanlimabi laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana käyttäen steriiliä, pyrogeenitöntä, vähän proteiineja sitovasta polyeetterisufonista, polyvinyyliideenifluoridista tai selluloosa-asetaatista valmistettua letkua, jossa on 0,2–5 mikrometrin letkusuodatin tai lisäsuodatin tai 15 mikrometrin verkkoletkusuodatin tai -lisäsuodatin.
- Saman infuusioletkun kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.

### Hävittäminen

- Retifanlimabi on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäänyt lääkevalmiste.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.