

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYNYZ 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg retifanlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

25 mg retifanlimabot tartalmaz milliliterenként.

A retifanlimab egy programozott sejthalál protein-1 (PD-1) immunglobulin G4 (IgG4) ellenes humanizált monoklonális antitest, amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő kínai hörcsög petefészek szuszpenziós sejt kultúrában.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat, pH-értéke: 5,1, illetve ozmolalitása: 275–355 mOsm/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A ZYNYZ felnőttek számára javallott monoterápiában, elsővonalbeli kezelésként alkalmazva olyan betegeknél, akik áttétes vagy kiújuló lokálisan előrehaladott Merkel-sejtes karcinómában (MCC) szenvednek, és nem voltak alkalmasak kuratív műtétre vagy sugárkezelésre.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a rosszindulatú betegségek kezelésében jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

Ajánlott dózisa 500 mg retifanlimab 4 hetente, intravénás infúzióban, 30 perc alatt beadva. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig, de legfeljebb 2 évig kell folytatni.

#### A dózis módosítása

A retifanlimab dózisének növelése vagy csökkentése nem indokolt.

Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére ajánlott dózismódosítások az 1. táblázatban találhatóak (lásd 4.4 és 4.8 pont).

**1. táblázat: Ajánlott dózismódosítások**

Mellékhatás	Súlyosság <sup>a</sup>	Dózismódosítás
Pneumonitis	2. fokú	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.
	3. vagy 4. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Colitis	2. vagy 3. fokú	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.
	Kiújuló 3. fokú vagy 4. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Hepatitis a máj tumoros érintettsége nélkül  VAGY  Emelkedett összbilirubinszint	3. fokú a normálérték felső határának (ULN) 3-szorosa fölé, de legfeljebb annak 8-szorosára emelkedett GOT (AST)- vagy GPT (ALT)-szinttel  VAGY  Az összbilirubinszint magasabb, mint az ULN 1,5-szerese, de legfeljebb annak 3-szorosa	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.  Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, ha a mellékhatások a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül nem szűnnek meg, vagy a prednizon dózisát nem lehet naponta 10 mg (vagy ezzel ekvivalens) dózis alá csökkenteni a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül.
	4. fokú az ULN 8-szorosa fölé emelkedett GOT- vagy GPT-szinttel VAGY az összbilirubin szintje magasabb, mint az ULN 3-szorosa	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Hepatitis a máj tumoros érintettségével  VAGY  Emelkedett összbilirubinszint	3. fokú az ULN 5-szöröse fölé, de legfeljebb 10-szeresére emelkedett GOT- vagy GPT-szinttel  VAGY  Az összbilirubin szintje magasabb, mint az ULN 1,5-szerese, de legfeljebb annak 3-szorosa	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.  Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, ha a mellékhatások a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül nem szűnnek meg, vagy a prednizon dózisát nem lehet naponta 10 mg (vagy ezzel ekvivalens) dózis alá csökkenteni a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül.
	4. fokú az ULN 10-szerese fölé emelkedett GOT- vagy GPT-szinttel VAGY az összbilirubin szintje magasabb, mint az ULN 3-szorosa	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Endokrinopátiák <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mellékvesekéreg-elégtelenség</li> <li>• Hypothyreosis</li> <li>• Hyperthyreosis</li> </ul>	2. fokú mellékvesekéreg-elégtelenség	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek, vagy a beteg klinikai állapota egyebekben stabillá válik.

Mellékhatás	Súlyosság <sup>a</sup>	Dózismódosítás
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-es típusú diabetes mellitus</li> <li>• Hyperglykaemia</li> <li>• Hypophysitis</li> </ul>	3. vagy 4. fokú mellékvesekéreg-elégtelenség	<p>A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.</p> <p>Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, ha a mellékhatások a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül nem szűnnek meg, vagy a prednizon dózisát nem lehet naponta 10 mg (vagy ezzel ekvivalens) dózis alá csökkenteni a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül.</p>
	3. vagy 4. fokú hypothyreosis	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek, vagy a beteg klinikai állapota egyebekben stabillá válik.
	3. vagy 4. fokú hyperthyreosis	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek, vagy a beteg klinikai állapota egyéb módon nem stabilizálódik.
	3. vagy 4. fokú 1-es típusú diabetes mellitus (vagy hiperglikémia)	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek, vagy a beteg klinikai állapota egyebekben stabillá válik.
	2. fokú agyalapi mirigy-gyulladás (tünetmentes)	<p>A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.</p> <p>Amint a hormonpótló terápia hatására a beteg állapota rendeződött, a kezelés újraindítható.</p>
	2. fokú agyalapi mirigy-gyulladás (tüneteket okozó, pl. fejfájás, látászavarok)	<p>A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.</p> <p>Amint a hormonpótló terápia hatására a beteg állapota rendeződött – ha szükséges volt – és a szteroid dózisának fokozatos csökkentése befejeződött, a kezelés újraindítható</p>
	3. vagy 4. fokú agyalapi mirigy-gyulladás (tüneteket okozó)	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.

Mellékhatás	Súlyosság <sup>a</sup>	Dózismódosítás
		Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, ha a mellékhatások a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül nem szűnnek meg, vagy a prednizon dózisát nem lehet naponta 10 mg (vagy ezzel ekvivalens) dózis alá csökkenteni a szteroid-kezelés megkezdését követő 12 héten belül.
Nephritis és a veseműködés zavara	2. fokú emelkedett kreatinin-vérszint	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.
	3. vagy 4. fokú emelkedett kreatinin-vérszint	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni. <sup>b</sup>
Bőrreakciók	3. fokú bőrreakciók vagy SJS gyanúja vagy TEN gyanúja Tartósan (legalább 2 hétig) fennálló, 2. fokú	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.
	4. fokú bőrreakciók vagy igazolt SJS vagy igazolt TEN	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Myocarditis	Igazolt 2., 3. vagy 4. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (beleértve a myositist, encephalitist, demielinizációs neuropátiát, Guillain–Barré-szindrómát, szarkoidózist, autoimmun hemolitikus anémiát, pancreatitist, uveitist, a diabéteszes ketoacidózist, arthralgiát is)	3. fokú	A kezelést fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások 0-1. fokúra nem enyhülnek.
	4. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.

Mellékhatás	Súlyosság <sup>a</sup>	Dózismódosítás
Perzisztáló, 2. vagy 3. fokú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (az endokrinopátiák kivételével)	2. vagy 3. fokú (≥ 12 héttel az utolsó dózis után)  Kiújuló 3. vagy 4. fokú  Kiújuló 2. fokú pneumonitis	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
Infúzióval összefüggő reakciók	1. fokú	Szakítsa meg az infúzió beadását vagy csökkentse az infúzió sebességét.
	2. fokú	Első előfordulás: Szakítsa meg az infúzió beadását, majd folytassa az eredeti beadási sebesség 50%-ával, amennyiben a tünetek 1 órán belül megszűnnek.  További előfordulás: a javasolt profilaxist követően a gyógyszer alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.
	3. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.  Amennyiben a beteg gyorsan reagál a tüneti kezelésre és/vagy az infúzió beadásának rövid időre történő megszakítására, a retifanlimab alkalmazását nem kell véglegesen abbahagyni.
	4. fokú	Alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.

GOT (AST) = glutamát-oxálacetát-transzamináz-; GPT (ALT) = glutamát-piruvát-transzamináz-; ULN = a normálérték felső határa; TB = összbilirubin; SJS = Stevens–Johnson-szindróma; TEN = toxikus epidermális nekrolízis.

<sup>a</sup> A toxicitás osztályozása a Nemzeti Rákellenes Intézet (National Cancer Institute, röv. NCI) Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumai (CTCAE) 5. verziója alapján történt.

<sup>b</sup> A retifanlimab alkalmazását csak abban az esetben kell véglegesen felfüggeszteni, ha azt a vesetoxicitás közvetlenül indokolja.

### Betegkártya

A ZYNYZ-t felíró valamennyi orvosnak ismernie kell a betegkártyát és fel kell hívnia a betegek figyelmét a betegkártyára, amely elmagyarázza, hogy mit kell tenniük, amennyiben az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások bármilyen tünete jelentkezne náluk. Minden, retifanlimabbal kezelt beteg kap egy betegkártyát.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Nincs szükség a dózis módosítására azoknál a betegeknél, akik 65 évesek vagy ennél idősebbek (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (kreatinin clearance < 30 ml/perc), és nem állnak rendelkezésre adatok a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek vonatkozásán, ezért nem lehet adagolási javaslatokat adni (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében, és nem állnak rendelkezésre adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán, ezért nem lehet adagolási javaslatokat adni (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A retifanlimabnak nincs releváns alkalmazása 18 év alatti, Merkel-sejtes karcinómában szenvedő gyermekek és serdülők esetében.

### Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A ZYNYZ intravénás alkalmazásra szolgál. Hígítás után intravénás infúzióban kell beadni 30 perc alatt.

A ZYNYZ nem adható intravénás lökés formájában vagy bolus injekcióban.

A ZYNYZ kizárólag intravénás infúzió formájában adható be steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon, polivinilidén-fluorid, vagy cellulóz-acetát szereléken keresztül, 0,2–5 mikronos, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrő, vagy 15 mikronos lyukméretű, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrőháló használatával. Tilos egyéb gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül egyidejűleg beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

### Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A retifanlimabbal kezelt betegeknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások jelentkezhetnek, amelyek súlyosak vagy halálosak lehetnek. Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások bármely szervben vagy szövetben jelentkezhetnek, és egyszerre több szervrendszert is érinthetnek. Míg az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások általában a kezelési ideje alatt jelentkeznek, a tünetek a kezelés abbahagyását követően is manifesztálódhatnak. Az ebben a pontban felsorolt fontos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások nem tartalmazzák az összes, immunrendszerrel összefüggő lehetséges mellékhatást.

Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások korai azonosítása és kezelése elengedhetetlen a retifanlimab biztonságos alkalmazásához. A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások tüneteinek és jeleinek észlelése érdekében. A vérvizsgálatok eredményeit, beleértve a májfunkció-vizsgálatokat és a pajzsmirigyfunkció-vizsgálatokat is, a kezelés megkezdésekor és a kezelés ideje alatt rendszeresen

ellenőrizni kell. Amennyiben fennáll az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások gyanúja, biztosítani kell a megfelelő szakorvosi konzultációt a kóreredet megerősítésére, illetve az egyéb okok kizárására.

A mellékhatások súlyossága alapján a retifanlimab-kezelést meg kell szakítani vagy véglegesen abba kell hagyni, és kortikoszteroid (napi 1 és 2 mg/ttkg közötti prednizon vagy ezzel ekvivalens) vagy más, megfelelő kezelést kell megkezdeni. Legfeljebb 1. fokúra történő javulás esetén meg kell kezdeni a kortikoszteroid dózisének fokozatos, legalább 1 hónapon keresztül történő csökkentését (lásd 1. táblázat).

#### Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitisről számoltak be retifanlimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a pneumonitis esetleges tüneteinek és jeleinek észlelése érdekében. Pneumonitis gyanúja esetén azt röntgenvizsgálattal meg kell erősíteni és ki kell zárni az egyéb lehetséges okokat. A retifanlimab-kezelést módosítani kell és a beteget kortikoszteroidokkal kell kezelni (lásd 1. táblázat).

#### Immunrendszerrel összefüggő colitis

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladásról számoltak be retifanlimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a vastagbélgyulladás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és a retifanlimab-kezelést módosítani kell, valamint a beteget hasmenés elleni szerekkel és kortikoszteroidokkal kell kezelni (lásd 1. táblázat).

#### Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Immunrendszerrel összefüggő hepatitisről számoltak be retifanlimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A kóros értékek észlelése érdekében a májfunkciós eredményeket ellenőrizni kell a kezelés előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a klinikai értékelés alapján, és a retifanlimab-kezelést módosítani kell, továbbá a hepatitisz kortikoszteroidokkal kell kezelni (lásd 1. táblázat). 1. fokú hepatitis esetén a májfunkció-vizsgálatokat hetente két alkalommal kell elvégezni, amíg a májfunkciós értékek vissza nem állnak a kiindulási értékre.

#### Immunrendszerrel összefüggő endokrinopátiák

Immunrendszerrel összefüggő endokrinopátiákról, többek között hypothyreosisról, a hyperthyreosisról, mellékvesekéreg-elégtelenségről, hypophysitistről és diabéteszes ketoacidózisról számoltak be a retifanlimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A kóros értékek észlelése érdekében a pajzsmirigyműködést a kezelés előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizni kell, illetve a kortizolszintet is monitorozni kell, amennyiben az a tünetek alapján és/vagy a pajzsmirigy-stimuláló-hormon szintjének csökkenése alapján indokolt.

#### Hipotireózis és hipertireózis

Immunrendszerrel összefüggő hipotireózisról és hipertireózisról (a pajzsmirigy-gyulladást is beleértve) számoltak be retifanlimabbal kezelt betegeknél. Az immunrendszerrel összefüggő hipotireózist és hipertireózist (beleértve a pajzsmirigy-gyulladást is) a retifanlimab-kezelés 1. táblázatban javasolt módosításával kell kezelni.

#### Agyalapi mirigy-gyulladás

Immunrendszerrel összefüggő agyalapi mirigy-gyulladást figyeltek meg retifanlimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni az agyalapi mirigy-gyulladás klinikai tüneteinek és jeleinek észlelése érdekében, és retifanlimab-kezelés módosításával, kortikoszteroidokkal, illetve hormonpótló kezeléssel kell kezelni, ha az klinikailag indokolt (lásd 1. táblázat).

#### Mellékvesekéreg-elégtelenség

Immunrendszerrel összefüggő mellékvesekéreg-elégtelenségről számoltak be a retifanlimabot kapó betegeknél. A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a mellékvesekéreg-elégtelenség klinikai tüneteinek és jeleinek észlelése érdekében, és kortikoszteroidokkal, illetve hormonpótló kezeléssel kell kezelni, ha az klinikailag indokolt (lásd 1. táblázat).



### 1-es típusú diabetes mellitus

Immunrendszerrel összefüggő 1-es típusú diabetes mellitust figyeltek meg a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a hiperglikémia és a diabétesz jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, amennyiben az a klinikai értékelés alapján indokolt, és szájon át adott vércukorszint-csökkentő szerekkel vagy inzulinnal és a retifanlimab-kezelés módosításával kell kezelni (lásd 1. táblázat).

### Immunrendszerrel összefüggő nephritis

Immunrendszerrel összefüggő nephritisről számoltak be retifanlimabbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a vesefunkció csökkenésének észlelése érdekében, és retifanlimab-kezelést módosítani kell, valamint a beteget kortikoszteroidokkal kell kezelni (lásd 4.2 pont).

### Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók

Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciókról, úgymint toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be a retifanlimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). Stevens–Johnson-szindrómás esetekről számoltak be a PD-1 inhibitorokat kapó betegeknél. A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni a bőrreakciók jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az immunrendszerrel összefüggő bőrreakciókat az 1. táblázat ajánlásai szerint kell kezelni.

Körültekintően kell eljárni, a retifanlimab alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegnél, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes bőrreakció jelentkezett az egyéb immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelés során.

### Egyéb immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

Többek között a következő klinikailag jelentős, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokról számoltak be klinikai vizsgálatokban retifanlimabbal kezelt betegeknél: uveitis, arthritis, myositis, demielinizációs neuropátia (pl. Guillain–Barré-szindróma), pancreatitis és szívizomgyulladás (lásd 4.8 pont).

A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és módosítani kell a retifanlimab-kezelésüket a 4.2 pontban leírtak szerint.

### Infúzióval összefüggő reakciók

Mint minden egyéb terápiás fehérje, a retifanlimab is okozhat infúzióval összefüggő reakciókat, amelyek közül néhány súlyos lehet. A betegek állapotát figyelemmel kell kísérni az infúzióval összefüggő reakciók tüneteinek és jeleinek észlelése érdekében. A reakció súlyosságától és a kezelésre adott választól függően a retifanlimab-kezelést meg kell szakítani, vagy az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy az alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont). Mérlegelni kell a premedikációt lázcsillapító és/vagy antihisztamin adásával azoknál a betegeknél, akiknél korábban klinikailag jelentős reakciók fordultak elő a terápiás fehérjékkel végzett infúziós kezelések során (lásd 4.8 pont).

### Transzplantációval összefüggő mellékhatások

#### Szolid szerv-transzplantátum kilökődés

Szolid szerv transzplantátum kilökődéséről számoltak be a forgalomba hozatalt követően a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A retifanlimab-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát a szolid szerv-transzplantáción átesett betegeknél. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a retifanlimab-kezelés előnyét a szervkilökődés kockázatával szemben.

#### Az allogén haemopoeticus őssejttranszplantáció (HSCT) szövődményei

Halálos és egyéb súlyos mellékhatások fordulhatnak elő olyan betegeknél, akik allogén haemopoeticus őssejttranszplantáción (HSCT) estek át, mielőtt PD-1/PD-L1-blokkoló antitestekkel kezelték volna őket. Transzplantációval összefüggő szövődmény többek között a hiperakut graft-versus-host betegség

(GvHD), az akut GvHD, a krónikus GvHD, májvéna-elzáródásos betegség csökkent intenzitású kondicionálás után, és szteroid-kezelést igénylő láz-szindróma (azonosított fertőző okok nélkül). Ezek a szövődmények a PD-1/PD-L1 blokádnak és az allogén HSCT között közbeiktatott terápia ellenére is előfordulhatnak. A betegek állapotát szorosan figyelemmel kell kísérni a transzplantációval összefüggő szövődmények észlelése érdekében, és azonnali beavatkozásra lehet szükség. Mérlegelje a PD-1/PD-L1-blokkoló antitesttel végzett kezelés előnyeit és a kockázatait az allogén HSCT előtt vagy után.

#### A klinikai programból kizárt betegek

A következő betegeket kizárták a klinikai programból: Eastern Cooperative Oncology Group (Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport, angol rövidítése ECOG) szerinti teljesítményszint  $\geq 2$ ; tüneteket okozó központi idegrendszeri áttétek; korábbi immunterápia vagy olyan autoimmun betegség, amely szisztémás immunszuppresszáns-kezelést igényelt; az anamnesisben szereplő rosszindulatú daganatok előző 3 évben; szervtranszplantáció; illetve aktív hepatitis-fertőzés. A kontrollálatlan HIV-fertőzésben szenvedő betegeket (CD4+ sejtszám kevesebb mint 300 sejt/ $\mu$ l, kimutatható vírusterhelés, vagy nem részesül rendkívül aktív antiretroviális terápiában) szintén kizárták.

#### Nátriumtartalom

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A szakmai szabályoknak megfelelő farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat nem végeztek a retifanlimabbal. Mivel a retifanlimab a keringésből katabolizmus útján ürül ki, metabolikus gyógyszerinterakciók nem várhatók.

Kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását a retifanlimab-kezelés megkezdése előtt, a szisztémás kortikoszteroidok fiziológias dózisainak kivételével (maximum napi 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens), mivel hátrányosan befolyásolhatják a retifanlimab farmakodinámiai aktivitását és hatásosságát. Ennek ellenére a szisztémás kortikoszteroidok, illetve az egyéb immunszuppresszánsok alkalmazhatók a retifanlimab-kezelés megkezdése után az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A retifanlimab várhatóan nem vesz részt olyan gyógyszerkölsönhatásban, amely gyógyszertranszportereket vagy CYP-enzimeket érint.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a retifanlimab-kezelés alatt és a retifanlimab utolsó dátát követően még legalább 4 hónapig.

#### Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok a retifanlimab terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan. Állatokon reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat nem végeztek a retifanlimabbal. Az elvégzett állatkísérletek alátámasztották, hogy a PD-1/PD-L1 útvonal gátlása a fejlődő magzat, az immunrendszer által kiváltott, kilökődéséhez, és ezáltal a magzat elhalásához vezethet. Tehát, hatásmechanizmusa alapján a retifanlimab károsíthatja a magzatot, ha terhes nőnek adják be. A humán IgG4 immunglobulinokról ismert, hogy átjutnak a placentán; ennél fogva a retifanlimab az anyából átjuthat a fejlődő magzatba. A ZYNYZ alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a retifanlimab metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A retifanlimab metabolitjainak állapotok tejébe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ.

A humán IgG-globulinokról ismert, hogy kiválasztódnak az anyatejbe a születést követő első napokban; amelynek koncentrációja rövid idő elteltével jelentősen lecsökken, következésképpen az anyatejvel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázat nem zárható ki ebben a rövid időszakban. Erre a rövid időszakra vonatkozóan el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a retifanlimab-kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából. Ezt követően a retifanlimab a szoptatás ideje alatt is alkalmazható, amennyiben az klinikailag indokolt.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a retifanlimab a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásaira vonatkozóan. Nem végeztek állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatokat a retifanlimab a termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A ZYNYZ kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lehetséges mellékhatások, mint pl. a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont), a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy legyenek óvatosak a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése során, amíg nem bizonyosodtak meg róla, hogy a retifanlimab-kezelés nincs rájuk kedvezőtlen hatással.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A retifanlimabbal kezelt betegeknél immunrendszerrel összefüggő mellékhatások jelentkeztek. Ezeknek a túlnyomó része, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, a megfelelő gyógyszeres kezelés vagy a retifanlimab-kezelés abbahagyása után megszűntek (lásd lentebb „Kiválasztott mellékhatások leírása”).

A leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (35,4%), a bőrkiütés (18,8%), a hasmenés (18,6%), az anaemia (16,2%), a bőrvizketés (15,9%), az ízületi fájdalom (13,3%), a székrekedés (13,3%), a hányinger (13,3%), a láz (13,1%) és a csökkent étvágy (12,6%) volt. A mellékhatások a betegek 11,7%-ánál súlyosak voltak; a legsúlyosabb mellékhatások immunrendszerrel összefüggő mellékhatások voltak.

A ZYNYZ alkalmazását a betegek 8%-ánál hagyták abba véglegesen; leggyakrabban az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások miatt.

### Mellékhatások táblázatos felsorolása

A retifanlimab biztonságosságát 452 olyan betegnél értékelték, akiknél előrehaladott szolid tumort diagnosztizáltak, és 4 hetente az 500 mg-os ajánlott dózist kapták, beleértve 107 olyan beteget is, akik áttétet adó vagy kiújuló, lokálisan előrehaladott Merkel-sejtes karcinómában szenvedtek. A kezelés átlagos időtartama 5,4 hónap (1 nap és 27 hónap között) volt. Az alábbi gyakoriságok az összes bejelentett gyógyszer-mellékhatás alapján lettek megállapítva, az ok-okozati összefüggés vizsgáló általi értékelésének figyelmen kívül hagyásával.

Ezek a mellékhatások szervrendszeri osztályok és gyakoriság szerint csoportosítva szerepelnek. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint vannak megadva.

**2. táblázat: A retifanlimabbal kezelt betegeknek jelentkező mellékhatások (N = 452)**

Szervrendszer	Gyakoriság minden súlyossági fokban	3-4. fokú mellékhatások gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Anaemia <sup>a</sup>	<b>Gyakori</b> Anaemia <sup>a</sup>
Endokrin betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Pajzsmirigy-alulműködés Pajzsmirigy-túlműködés  <b>Nem gyakori</b> Mellékvesekéreg-elégtelenség Pajzsmirigygyulladás <sup>b</sup> Agyalapi mirigy-gyulladás 1-es típusú diabetes mellitus <sup>c</sup>	<b>Nem gyakori</b> Mellékvesekéreg-elégtelenség Agyalapi mirigy-gyulladás 1-es típusú diabetes mellitus <sup>c</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Csökkent étvágy	<b>Nem gyakori</b> Csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Paraesthesia  <b>Nem gyakori</b> Polyneuropathia <sup>d</sup> Radiculopathia Hangszálbénulás	<b>Nem gyakori</b> Polyneuropathia <sup>d</sup> Radiculopathia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<b>Nem gyakori</b> Uveitis <sup>e</sup> Keratitis	<b>Nem gyakori</b> Uveitis <sup>e</sup>
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<b>Nem gyakori</b> Szívburokgyulladás Szívizomgyulladás	<b>Nem gyakori</b> Szívizomgyulladás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Pneumonitis <sup>f</sup>	<b>Nem gyakori</b> Pneumonitis <sup>f</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Hasmenés Hányinger Székrekedés  <b>Gyakori</b> Vastagbélgyulladás <sup>g</sup>  <b>Nem gyakori</b> Hasnyálmirigy-gyulladás	<b>Nem gyakori</b> Hasmenés Hasnyálmirigy-gyulladás Vastagbélgyulladás <sup>g</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<b>Gyakori</b> Hepatocelluláris májkárosodás Hepatitis <sup>h</sup>  <b>Nem gyakori</b> Hyperbilirubinaemia Cholangitis	<b>Nem gyakori</b> Hepatitis <sup>h</sup> Hepatocelluláris májkárosodás Cholangitis Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<b>Nagyon gyakori</b> Kiütés <sup>i</sup> Viszketés	<b>Gyakori</b> Kiütés <sup>i</sup>

Szervrendszer	Gyakoriság minden súlyossági fokban	3-4. fokú mellékhatások gyakorisága
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<b>Nagyon gyakori</b> Ízületi fájdalom  <b>Nem gyakori</b> Ízületi gyulladás <sup>j</sup> Izomgyulladás Eosinophil fasciitis Polymyalgia rheumatica	<b>Nem gyakori</b> Ízületi fájdalom Ízületi gyulladás <sup>j</sup> Izomgyulladás Eosinophil fasciitis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás Veseelégtelenség  <b>Nem gyakori</b> Tubulointerstitialis nephritis	<b>Nem gyakori</b> Akut vesekárosodás Tubulointerstitialis nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<b>Nagyon gyakori</b> Fáradtság <sup>k</sup> Láz	<b>Gyakori</b> Fáradtság <sup>k</sup>  <b>Nem gyakori</b> Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<b>Gyakori</b> Emelkedett transzamináz-szintek <sup>l</sup> Emelkedett kreatinin-vérszint Emelkedett amiláz-szint Emelkedett lipáz-szint Emelkedett bilirubin-vérszint Emelkedett pajzsmirigy-stimuláló hormon vérszint  <b>Nem gyakori</b> Csökkent pajzsmirigy-stimuláló hormon vérszint	<b>Gyakori</b> Emelkedett transzamináz-szintek <sup>l</sup>  <b>Nem gyakori</b> Emelkedett bilirubin-vérszint Emelkedett lipáz-szint Emelkedett kreatinin-vérszint Emelkedett amiláz-szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<b>Gyakori</b> Infúzióval összefüggő reakciók <sup>m</sup>	<b>Nem gyakori</b> Infúzióval összefüggő reakciók <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Magában foglalja az anaemiát, a vashiányos anaemiát, a rosszindulatú betegségekhez társuló anaemiát és a B12-vitamin hiányához társuló anaemiát

<sup>b</sup> Magában foglalja a pajzsmirigygyulladást és az autoimmun pajzsmirigygyulladást

<sup>c</sup> Magában foglalja a diabéteszes ketoacidózist

<sup>d</sup> Magában foglalja a polineuropátiát és a demielinizációs polineuropátiát

<sup>e</sup> Magában foglalja az uveitist és az iritist

<sup>f</sup> Magában foglalja a pneumonitist, az interstitiális tüdőbetegséget, a szervülő pneumoniát és a tüdőinfiltrációt

<sup>g</sup> Magában foglalja a vastagbélgyulladást és az immunrendszerrel összefüggő enterocolitist

<sup>h</sup> Magában foglalja a hepatitist és az autoimmun hepatitist

<sup>i</sup> Magában foglalja a kiütést, a makulopapuláris bőrkiütéseket, az erythemás bőrkiütéseket, a viszkető bőrkiütést, a dermatitist, a pszoriázist, macularis kiütést, papularis kiütéseket, lichenoid keratosis, pustulosus kiütéseket, dermatitis bullosat, palmoplantaris erythrodysaesthesia, toxikus epidermális nekrolízis és toxikus bőrkiütés kifejezéseket

<sup>j</sup> Magában foglalja az ízületi gyulladást és a sokízületi gyulladást

<sup>k</sup> Magában foglalja a gyengeséget és a fáradtságot

<sup>l</sup> Magában foglalja a megemelkedett transzamináz-szinteket, az megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szintet és a megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintet

<sup>m</sup> Magában foglalja a gyógyszer-túlérzékenységet és az infúzióval összefüggő reakciókat

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább ismertetett egyes mellékhatások a retifanlimab 452, előrehaladott, szolid tumorban szenvedő beteg összesített biztonságossági adatain alapulnak, beleértve az áttétes vagy kiújuló, lokálisan

előrehaladott MCC-ben szenvedő betegeket is. A mellékhatások kezelési irányelveinek leírását a 4.2 pont tartalmazza.

#### Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (lásd 4.4 pont)

##### *Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis*

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis a retifanlimabbal kezelt betegek 3,1%-ánál jelentkezett, a betegek 1,3%-ánál volt 2. fokú, 0,9%-ánál 3. fokú, illetve 0,2%-ánál 5. fokú. A pneumonitis jelentkezéséig eltelt medián időtartam 100 nap (43–673 nap) volt. A pneumonitis a betegek 0,2%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. Azok közül a betegek közül, akiknél pneumonitis jelentkezett, a betegek 71,4%-a részesült szisztémás kortikoszteroid-kezelésben. A pneumonitis a betegek 78,6%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 37 nap (9–104 nap) volt.

##### *Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás*

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás a retifanlimabbal kezelt betegek 2,7%-ánál jelentkezett, a betegek 1,1%-ánál volt 2. fokú, 0,4%-ánál 3. fokú, illetve 0,2%-ánál 4. fokú. A vastagbélgyulladás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 165,5 nap (11–749 nap) volt. A vastagbélgyulladás a betegek 0,9%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. A vastagbélgyulladásban szenvedő betegek 75%-a kapott szisztémás kortikoszteroidokat, 8,3%-uk pedig egyéb immunszuppresszáns (infiximab) kezelésben részesült. A vastagbélgyulladás a betegek 66,7%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 83,5 nap (15–675 nap) volt.

##### *Immunrendszerrel összefüggő nephritis*

Immunrendszerrel összefüggő nephritis a retifanlimabbal kezelt betegek 2%-ánál jelentkezett, a betegek 0,4%-ánál volt 2. fokú, 1,1%-ánál 3. fokú, illetve 0,4%-ánál 4. fokú. A nephritis jelentkezéséig eltelt medián időtartam 176 nap (15–515 nap) volt. A nephritis a betegek 1,1%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. Azok közül a betegek közül, akiknél nephritis jelentkezett, a betegek 66,7%-a részesült szisztémás kortikoszteroid-kezelésben. A nephritis a betegek 44,4%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 22,5 nap (9–136 nap) volt.

##### *Immunrendszerrel összefüggő endokrinopátiák*

Hipotireózis a retifanlimabbal kezelt betegek 10,2%-ánál jelentkezett, ezek közül a betegek 4,9%-ánál 2. fokú volt. A hipotireózis jelentkezéséig eltelt medián időtartam 88 nap (1–505 nap) volt. Ezen mellékhatások közül egyik sem vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. A hipotireózis a betegek 32,6%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 56 nap (2–224 nap) volt.

Hipertireózis a retifanlimabbal kezelt betegek 5,8%-ánál jelentkezett, ezek közül a betegek 2,7%-ánál 2. fokú volt. A hipertireózis jelentkezéséig eltelt medián időtartam 55,5 nap (8–575 nap) volt. Ezen mellékhatások közül egyik sem vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. A hipertireózis a betegek 61,5%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 74 nap (15–295 nap) volt.

Agyalapi mirigy-gyulladás a retifanlimabbal kezelt betegek 0,7%-ánál jelentkezett, a betegek 0,4%-ánál volt 2. fokú, 0,2%-ánál 3. fokú. Az agyalapi mirigy-gyulladás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 308 nap (266–377 nap) volt. Az agyalapi mirigy-gyulladás a betegek 0,2%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. Az agyalapi mirigy-gyulladás a betegek 33,3%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 6 nap volt.

Mellékvesekéreg-elégtelenség a retifanlimabbal kezelt betegek 0,9%-ánál jelentkezett, a betegek 0,4%-ánál 2. fokú volt, illetve 0,4%-ánál 3. fokú. A mellékvesekéreg-elégtelenség jelentkezéséig eltelt medián időtartam 220,5 nap (146–275 nap) volt. Ezen mellékhatások közül egyik sem vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. A mellékvesekéreg-elégtelenség a betegek 25%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt időtartam 12 nap volt.

Diabéteszes ketoacidózisként (3. fokú) megjelenő 1-es típusú diabetes mellitus fordult elő a retifanlimabot kapó betegek 0,2%-ánál. A diabéteszes ketoacidózis jelentkezéséig eltelt idő 284 nap volt. Ez az esemény nem vezetett a retifanlimab-kezelés felfüggesztéséhez, és 6 nap alatt megszűnt.

#### *Immunrendszerrel összefüggő hepatitis*

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis a retifanlimabbal kezelt betegek 3,5%-ánál jelentkezett, a betegek 0,9%-ánál volt 2. fokú, 2,4%-ánál 3. fokú, illetve 0,2%-ánál 4. fokú. A hepatitis jelentkezéséig eltelt medián időtartam 70,5 nap (8–580 nap) volt. A hepatitis a betegek 1,5%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. A hepatitises betegek 81,3%-a kapott szisztémás kortikoszteroidokat, 6,3%-uk pedig egyéb immunszuppresszáns (mikofenolát-mofetil) kezelésben részesült. A hepatitis a betegek 56,3%-ánál megszűnt, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 22 nap (6–104 nap) volt.

#### *Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók*

Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók a retifanlimabbal kezelt betegek 9,5%-ánál jelentkeztek, a betegek 8%-ánál voltak 2. fokúak, 1,1%-ánál 3. fokúak, illetve 0,2%-ánál 4. fokúak. A bőrreakciók jelentkezéséig eltelt medián időtartama 86 nap (2–589 nap) volt. A bőrreakciók a betegek 0,7%-ánál vezettek a retifanlimab-kezelés abbahagyásához. Azok közül a betegek közül, akiknél bőrreakciók jelentkeztek, a betegek 32,6%-a részesült szisztémás kortikoszteroid-kezelésben. A bőrreakciók a betegek 72,1%-ánál megszűntek, a mellékhatás megszűnéséig eltelt medián időtartam 37 nap (3–470 nap) volt.

#### *Infúzióval összefüggő reakciók*

Infúzióval összefüggő reakciók a retifanlimabbal kezelt betegek 6,2%-ánál jelentkeztek, a betegek 2,2%-ánál voltak 2. fokúak, illetve 0,4%-ánál 3. fokúak. Az infúzióval összefüggő reakciók a betegek 0,4%-ánál vezetett a retifanlimab-kezelés abbahagyásához.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolás esetén a betegek állapotát szorosan figyelemmel kell kísérni a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, PD-1/PD-L1 (programozott sejthalál protein 1/halál ligand 1) inhibitorok. ATC kód: L01FF10

#### Hatásmechanizmus

A retifanlimab egy G4 immunglobulin (IgG4) monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál receptor-1-hez (PD-1) kötődik, és meggátolja annak interakcióját a PD-L1 és a PD-L2 ligandjaival. A PD-1 összekapcsolódása a PD-L1 és a PD-L2 ligandjaival, amelyeket antigén-prezentáló sejtek expresszálnak, és amelyeket tumorsejtek és/vagy egyéb sejtek expresszálnak a tumor mikro környezetében, a T-sejt funkció, úgymint a proliferáció, a citokinszekréció és a citotoxikus aktivitás gátlását eredményezi. A retifanlimab a PD-1 receptorhoz kötődik, gátolja az interakciót annak PD-L1 és PD-L2 ligandjaival, és erősíti a T-sejtek aktivitását.

## Farmakodinámiai hatások

### Immunogenitás

Gyógyszer elleni antitesteket (anti-drug antibodies, röv. ADA) ritkán észleltek. Az ADA a farmakokinetikára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra gyakorolt hatására utaló jeleket nem figyeltek meg.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A retifanlimab hatásosságát és biztonságosságát a PODIUM-201, nyílt elrendezésű, egy karos, multiregionális vizsgálatban tanulmányozták, amelybe áttétes vagy kiújult, lokálisan előrehaladott MCC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik az előrehaladott stádiumú betegségeikre korábban nem kaptak szisztémás kezelést. Az autoimmun betegségek aktív fázisában vagy immunszuppresszáns kezelést igénylő állapotban lévő, súlyos máj- vagy vesekárosodásban, klinikailag jelentős szívbetegségben szenvedő betegek, illetve olyan betegek, akiknek a körelőzményében szervátültetés szerepelt, vagy az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátuszuk (performance score, röv. PS) 2-es vagy annál nagyobb volt, alkalmatlannak minősültek. A HIV-pozitív, kimutathatatlan vírusterhelésű betegek, akiknél a CD4+ szám legalább 300 sejt/mikroliter értékű volt és antiretrovirális kezelésben részesültek, alkalmasnak minősültek a beválasztásra.

A retifanlimabot 4 hetente, napi 500 mg dózisban kapták a betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, de legfeljebb 2 évig. A hatásosság értékelését a kezelés első évében 8 hetente, majd azt követően 12 hetente végezték el. Az igazolt objektív válaszarány fő hatásossági végpontját és a válasz időtartamát egy független központi vizsgálóbizottság értékelte a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 verziója alapján. Valamennyi folyamatban lévő választ nyomon követtek legalább 12 hónapig.

A hatásosságot összesen 101 betegnél értékelték. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 71,1 év (38–90 év) volt, amely betegek közül 39 (39%) 75 éves vagy annál idősebb volt; a betegek 67,3%-a férfi volt, egy beteg kivételével az összes beteg kaukázusi rasszhoz tartozó volt, és az Eastern Cooperative Oncology Group szerinti teljesítménystátusz 0 (73,3%), illetve 1 (26,7%) volt. A betegek 37%-a korábban sugárkezelésen, 68,3%-uk pedig műtéten esett át. A betegek 90%-a a betegség áttétes formájában szenvedett. Egy beteg HIV-pozitív volt. A vizsgált tumorminták többsége (72,3%) pozitivitást mutatott a Merkel-sejtes polyoma vírusra (MCPyV).

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat összegzi. A kezelés átlagos időtartama 10,3 hónap (1 nap és 24,8 hónap között) volt.

### **3. táblázat: Hatásossági eredmények a PODIUM-201 vizsgálatban áttétes vagy kiújuló, lokálisan előrehaladott MCC-ben szenvedő betegeknél**

<b>Végpont</b>	<b>ZYNYZ (N = 101)</b>
<b>Objektív válaszarány<sup>a</sup></b>	
Objektív válaszarány (95%-os CI)	53,5% (43,3, 63,5)
Teljes válasz	16,8%
Részleges válasz	36,6%
<b>A válasz időtartama</b>	
Medián érték hónapban (95%-os CI)	25,3 (14,2, NB)
Minimum, maximum (hónap)	1,1, 38,7+

CI = konfidenciaintervallum; NB = nem becsülhető meg; + folyamatban lévő választ jelöl.

Az utánkövetés medián időtartama: 17,6 hónap (1,1–38,7 hónap).



#### Hatátosság és PD-L1/MCPyV állapot

Klinikai aktivitást figyeltek meg a PD-L1 vagy MCPyV állapottól függetlenül. A 4. táblázat az objektív válaszarányokat összegzi a tumor PD-L1 expresszió és a korábban kemoterápiával nem kezelt MCC-ben szenvedő betegek MCPyV-státuszának a POD1UM-201 vizsgálat központi biomarker eredményeinek összehasonlításával.

#### 4. táblázat: Objektív válaszarány a tumor PD-L1 expresszió és a MCPyV-státusz alapján

	ZYNYZ Objektív válaszarány (95%-os CI) N = 101
<b>PD-L1 expresszió<sup>a</sup> a <math>\geq</math> 1% határértéken</b>	
Pozitív (n = 83)	57,8% (46,5, 68,6)
Negatív vagy hiányzik (n = 18)	33,3% (13,3, 59,0)
<b>MCPyV státusz</b>	
Pozitív (n = 73)	52,1% (40, 63,9)
Negatív, bizonytalan vagy hiányzik (n = 28)	57,1% (37,2, 75,5)

MCPyV = Merkel-sejtes polyoma vírus.

<sup>a</sup> A PD-L1 expressziót az IHC határozta meg a Kombinált Pozitív Pontszám (Combined Positive Score, CPS) értelmezés alapján.

#### Idősek

A retifanlimabbal kezelt 101 betegből a hatásossági populációban, 76,2% (77/101) volt 65 éves vagy annál idősebb, 38,6%-uk (39/101) pedig 75 éves vagy annál idősebb volt. Az objektív válaszarány ezekben a korcsoportokban 55,8% (95%-os CI: 44,1, 67,2), illetve 48,7% (95%-os CI: 32,4, 65,2) volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a ZYNYZ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az MCC kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A retifanlimab farmakokinetikáját (PK) egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján 634, különböző típusú rosszindulatú betegségben szenvedő beteg koncentrációs adatainak felhasználásával jellemezték, akik 2 hetente 1, 3, 10 mg/ttkg-os, 3 hetente 375 mg-os, illetve 4 hetente 3 mg/ttkg-os, 10 mg/ttkg-os, 500 mg-os és 750 mg-os retifanlimab dózisokat kaptak. Az AUC-érték dózisarányos volt a vizsgált dózistartományban. A  $C_{max}$  és az AUC-érték mértani átlaga (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban az ajánlott 4 hetenkénti 500 mg-os dózisban 193 mg/l (24,1%) és 2190 nap $\times$ mg/l (32,4%) volt.

#### Eloszlás

A megoszlási térfogat mértani átlaga (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 6,1 l (20,2%).

#### Biotranszformáció

A retifanlimab metabolizmusának útját nem jellemezték. A retifanlimab várhatóan a fehérje lebontási folyamatok révén katabolizálódik.

#### Elimináció

A clearance mértani átlaga (CV%) 0,314 l/nap (36%), a kiürülés időben változó részének figyelembe vétele nélkül, az első dózist követően 14,6 napos (31,5%) és dinamikus egyensúlyi állapotban 18,7 napos (28,7%) felezési időt becsültek a populációs farmakokinetikai elemzésekben.

#### Különleges betegcsoportok

A következő tényezők várhatóan nem gyakorolnak klinikai szempontból lényeges hatást a retifanlimab farmakokinetikájára: életkor (18 és 94 év között), testtömeg (35 és 133 kg között), nem, rassz, illetve tumorterhelés.

### Vesekárosodás

A vesekárosodás a retifanlimab kiürülésére gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai elemzések alapján értékelték enyhe ( $n = 277$ ) vagy közepesen súlyos ( $n = 142$ ) vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR 89 és 30 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> között;  $n = 419$ ) normál vesefunkciójú betegekhez képest (eGFR  $\geq 90$  ml/perc/1,73m<sup>2</sup>;  $n = 200$ ). A retifanlimab kiürülésében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében ( $n = 4$ , legalacsonyabb eGFR 26,0 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). A retifanlimabot végstádiumú vesebetegeknél nem vizsgálták.

### Májkárosodás

A májkárosodás a retifanlimab kiürülésére gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai elemzések alapján értékelték enyhe ( $n = 78$ ; TB > az ULN és az ULN 1,5-szöröse közötti vagy GOT > ULN) májkárosodásban szenvedő betegeknél a normál ( $n = 555$ ; TB és GOT  $\leq$  ULN) májfunkciójú betegekhez képest. A retifanlimab kiürülésében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a közepesen súlyos ( $n = 1$ ; TB a normálérték felső határának 1,5-szeres és 3-szorosa között és bármilyen GOT) májkárosodásra vonatkozóan. A retifanlimabot nem vizsgálták súlyos (TB a normálérték felső határának 3-szorosa és 10-szerese között és bármilyen GOT) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem találtak toxikológiai szempontból jelentős eredményeket a majmokban legfeljebb 13 héten keresztül folytatott vizsgálatokban a retifanlimab 4 hetente 500 mg-os javasolt dózisának megfelelő klinikai expozíciót kellő mértékben meghaladó expozíció esetén.

Nem végeztek vizsgálatokat a retifanlimab genotoxikus és karcinogén hatásának értékelésére.

Állatokon reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat nem végeztek a retifanlimabbal. A PD-1/PD-L1 útvonal egyik központi funkciója a terhesség megtartása az anya a magzattal szemben immuntoleranciájának fenntartásával. Rágcsáló terhességi modellekben a PD-L1 jelzés blokádját gátolhatja a magzattal szembeni toleranciát, és növelheti a vetélések arányát; ennélfogva a retifanlimab a terhesség ideje alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait megnövelték a vetélések és a halvaszületések számát. A szakirodalmi beszámolók alapján a PD-1/PD-L1 blokádjához köthető, az állatok utódjaiban jelentkező fejlődési rendellenességek nem voltak; azonban az immunrendszer által kiváltott betegségek fordultak elő PD-1 és PD-L1 knockout egereknél. Hatásmechanizmusa alapján a magzat retifanlimab-expozíciója növelheti az immunmediált betegségek előfordulásának vagy az immunválasz módosításának kockázatát.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-acetát-trihidrát (a pH-beállításához) (E262)  
tömény ecetsav (E260)  
szacharóz  
poliszorbát 80 (E433)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és/vagy diluensekkel, kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel. Tilos egyéb gyógyszert ugyanazon az infúziós szereléken keresztül egyidejűleg beadni.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év

#### Hígítás után

A készítmény előkészítés utáni kémiai és fizikai stabilitását 2 °C és 8 °C között, 24 órán keresztül, szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) pedig 8 órán keresztül őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az alkalmazás közbeni tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és általában legfeljebb 24 óra lehet 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, amennyiben a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú injekciós üveg FluroTec-bevonatú klór-butil gumidugóval, alumínium kupakkal és műanyag lepatintható kupakkal lezárva, ami 20 ml koncentrátumot tartalmaz.

Mindegyik doboz egy darab injekciós üveget tartalmaz.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

#### Előkészítés és beadás

- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne szemcsék és nem színeződött-e el. A retifanlimab egy tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely a látható részecskéktől mentes. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskék láthatók benne.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- Szívjon fel 20 ml (500 mg) retifanlimab-koncentrátumot az injekciós üvegből, és fecskendezze be egy 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 5%-os (50 mg/ml) glükóz injekciós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba, és készítsen hígított oldatot 1,4 mg/ml és 10 mg/ml közötti végleges koncentrációval. Poli(vinil-klorid) (PVC) és di(2-etilhexil-ftalát) (DEHP), poliolefin kopolimer, poliolefin és poliamid vagy etilén-vinil-acetát infúziós zsákot használjon.
- A hígított oldatot tartalmazó zsákot óvatosan felfordítva keverje össze. Ne rázza fel az infúziós zsákot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot az elkészítést követően azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az oldat alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitását a következő feltételek mellett igazolták:
  - legfeljebb 8 óráig szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) (az infúziós időt is beleértve).  
VAGY
  - 24 óráig hűtőszekrényben tárolva (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten). Amennyiben hűtőszekrényben tárolják a hígított oldatot, a beadás előtt hagyja szobahőmérsékletre felmelegedni. A hígított oldatot a hűtőszekrényből való kivételt követően (az infúzió beadási idejét is beleértve) 4 órán belül be kell adni. Nem fagyasztható!

- Semmisítse meg, ha a hígított oldat elszíneződött, vagy nyomokban áttetsző-fehér részecskéken kívül egyéb idegen részecskéket tartalmaz.
- A retifanimab-oldatot 30 percen keresztül, intravénás infúzió formájában kell beadni steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon, polivinilidén-fluorid, vagy cellulóz-acetát 0,2–5 mikronos, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrő, vagy 15 mikronos lyukméretű, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrőháló használatával.
- Ne adjon be egyéb gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.

#### Megsemmisítés

- A retifanimab kizárólag egyszer használatos; az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1800/001

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A ZYNYZ forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal a képzési program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és a program bármely más vonatkozását is.

A képzési program célja az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatának minimalizálása és a ZYNYZ előny-kockázat- arányának optimalizálása. Az eszköz célja biztosítani, hogy a beteg ZYNYZ-kezelésével és annak az immunrendszerrel összefüggő mellékhatásainak fontos kockázataival kapcsolatos információk mindig a betegnél legyenek, és eljussanak a gondozását végző, illetékes egészségügyi szakemberhez. A betegkártyán feltüntetett információk az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások jeleire és tüneteire összpontosít, valamint arra, hogy melyek a beteg és a gondozását végző egészségügyi szakember által megteendő legmegfelelőbb intézkedések.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a ZYNYZ-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, akit várhatóan fel fogja írni a ZYNYZ-t, hozzáférhessen/megkaphassa az alábbi oktatóanyagokat:

- betegtájékoztató;
- betegkártya,

A **betegkártyán** a következő kulcsinformációknak kell szerepelnie:

- figyelmeztető üzenet a beteget kezelő egészségügyi szakemberek számára, beleértve a sürgősségi ellátást is, hogy a beteg ZYNYZ-kezelés alatt áll;
- a ZYNYZ-kezelés megnövelheti az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatát;
- a biztonságossági aggály jelei vagy tünete, és hogy mikor kell orvoshoz fordulni;
- a ZYNYZ-t felíró szakorvos elérhetőségei.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYNYZ 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
retifanlimab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg retifanlimabot tartalmaz (25 mg/ml) 20 ml koncentrátumban, injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: E262, E260, szacharóz, E433, injekcióhoz való víz.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
500 mg/20 ml  
1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra hígítás után.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1800/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

ZYNYZ 500 mg steril koncentrátum  
retifanlimab  
Intravénás alkalmazásra hígítás után

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

500 mg/20 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### ZYNYZ 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz retifanlimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától kapni fog egy betegkártyát. A betegkártyát mindig tartsa magánál a ZYNYZ-kezelés ideje alatt.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYNYZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZYNYZ beadása előtt
3. Hogyan adják be a ZYNYZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZYNYZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a ZYNYZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZYNYZ hatóanyag a retifanlimab, amely egy monoklonális antitest (egy olyan fehérje, amely felismer a testben egy speciális célmolekulát és ahhoz kötődik). A ZYNYZ segít immunrendszerének leküzdeni a rosszindulatú betegséget.

A ZYNYZ-t felnőtteknél alkalmazzák a **bőrrák**, egy ritka típusának, a **Merkel-sejtes karcinoma** kezelésére. Akkor alkalmazzák, amikor a daganat szétterjedt vagy visszatért, és műtéttel vagy sugárkezeléssel nem kezelhető.

#### 2. Tudnivalók a ZYNYZ beadása előtt

**Nem adható be Önnek a ZYNYZ,**

- ha allergiás retifanlimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZYNYZ beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben:

- Ön olyan betegségben szenved, amelynek során szervezete immunrendszere megtámadja saját sejtjeit;
- szervátültetésen vagy csontvelő- (őssejt) átültetésen esett át, amely során donor őssejtet használtak fel;
- Önnek tüdőproblémái vagy légzési problémái vannak;
- májproblémái vagy veseproblémái vannak;

- Ön cukorbeteg.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha a következő tünetek alakulnak ki a kezelés során, vagy súlyosbodnak:

- **tüdőgyulladás** (pneumonitisz), úgymint a nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy súlyosbodó köhögés;
- **bélgyulladás** (kólitisz), úgymint a hasmenés, gyakran vér és/vagy nyák ürítésével, a szokásosnál gyakoribb székletürítés, véres, fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom vagy érzékenységek;
- **májgyulladás**: tünetei közé tartozik a folyamatos hányinger vagy a hányás, a csökkent étvágy, a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, a szem és/vagy a bőr sárgás elszíneződése, aluszékonyság, a sötét színű vizelet, a szokásosnál könnyebben bekövetkező vérzés vagy véraláfutás;
- **hormontermelő mirigyekkel kapcsolatos problémák** (beleértve az agyalapi mirigyét, a pajzsmirigyét és a mellékveséket is), amelyek kihatással lehetnek ezeknek a mirigyeknek a működésére. Tünete lehet többek között a szapora szívverés, a szédülés, az ájulás, a súlyos fáradtság, az állandó vagy szokatlan fejfájás, a testsúlyváltozás, a hajhullás, a hidegérzés és a székrekedés.
- **1-es típusú cukorbetegség vagy diabéteszes ketoacidózis**. A diabétesz tünetei között szerepel a szokásnál fokozottabb étvágy vagy szomjúság, a gyakori vizeletürítés, a testsúlycsökkenés, a fáradtság és a hányinger. A diabéteszes ketoacidózis tünete lehet többek között a gondolkodási képesség csökkenése, az aluszékonyság, a hasfájás, a gyors és mély légzés, édes vagy gyümölcsillatú lehelet, édes vagy fém íz érzése a szájban, a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.
- **vesegyulladás**: tünetei között szerepel a vizelet mennyiségének csökkenése, habos vizelet, vérvizelés vagy vér jelenléte a vizeletben, amely elszíneződhet, a bokák dagadása vagy étvágytalanság;
- **bőrbetegségek** amelyek súlyos bőrreakciókhoz vezethetnek, így toxikus epidermális nekrolízishez és Stevens—Johnson-szindrómához. Tüneteik között előfordul a bőrkiütés, a bőrvizketés, a hólyagok megjelenése a bőrön, vagy fekélyek megjelenése a száj vagy az orr, a garat nyálkahártyáján vagy a nemi szervek területén.
- **egyéb testrészek gyulladása**, úgymint a szem (látásromlás), az ízületek, az izmok, az idegek, a hasnyálmirigy (tüneteik közé tartozik a hasi fájdalom, a hányinger és a hányás) vagy a szívizomgyulladás;
- **infúzióval összefüggő reakciók** úgymint a hidegrázás, remegés, merevség, láz, viszketés, kiütés, az arc kipirosodása vagy duzzanata, légszomj vagy zihálás, szédülés vagy ájulás.

Amennyiben Önnél a kezelés során a fent említett tünetek bármelyike jelentkezik, ne próbálja meg más gyógyszerekkel saját maga kezelni a tüneteit. Az Ön kezelőorvosa:

- egyéb gyógyszereket adhat Önnek a szövődmények megakadályozására vagy tünetei enyhítésére;
- figyelemmel kísérheti az Ön állapotát;
- elhalaszthatja a ZYNYZ következő adagjának beadását;
- leállíthatja a kezelést vagy;
- a reakció súlyosságától függően lassíthatja vagy leállíthatja az infúziót, amennyiben Önnél az infúzióval összefüggő mellékhatások jelentkeznek a ZYNYZ beadása alatt.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy a fent felsorolt tünetek **bizonyos esetekben késleltetve**, hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után jelentkezhetnek.

**Az átültetett szerv kilökődésének szövődményei**, beleértve az úgynevezett graft-verzusz-hoszt-betegséget is, azon betegeknél, akik donorsejtes csontvelő- (össejt-) átültetésen estek át, a beteg halálához vezethetnek. Ezek a tünetek akkor fordulhatnak elő, ha transzplantáción esett át a ZYNYZ-kezelés előtt vagy után. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát a szövődmények észlelése érdekében.

### **Gyermekek és serdülők**

A ZYNYZ nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek, mert nem vizsgálták ebben a betegcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a ZYNYZ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen fontos az olyan gyógyszerek esetében, amelyek gyengítik az immunrendszer működését, mint például a kortikoszteroidok, amelyek gátolhatják a ZYNYZ hatását. Miután a ZYNYZ-zel kezelték Önt, kezelőorvosa kortikoszteroidokat írhat fel Önnek a kezelés ideje alatt esetlegesen jelentkező mellékhatások csökkentésére. Ez nem befolyásolja a gyógyszer hatását.

### **Fogamzásgátlás**

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ZYNYZ-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 4 hónapig.

### **Terhesség**

**Terhesség alatt kizárólag abban az esetben adható be Önnek a ZYNYZ**, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolta. A ZYNYZ károsíthatja a magzatot vagy a magzat halálát okozhatja. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy a ZYNYZ kiválasztódik-e az anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A ZYNYZ kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben fáradtnak érzi magát, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

### **ZYNYZ nátriumot tartalmaz**

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Azonban mielőtt a ZYNYZ-t beadják Önnek, egy olyan oldattal keverik, amely nátriumot tartalmazhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha sószegény diétát tart.

## **3. Hogyan adják be a ZYNYZ-t?**

A ZYNYZ-t kórházban vagy egy klinikán adják be Önnek a rosszindulatú betegségek kezelésében jártas szakorvos felügyelete mellett.

A ZYNYZ ajánlott adagja 4 hetente 500 mg.

Kezelőorvosa a ZYNYZ-t vénás cseppinfúzióban (intravénás infúzióban) adja be Önnek, ami körülbelül 30 percet vesz igénybe.

Kezelőorvosa dönt arról, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

### **Ha elfelejtette a ZYNYZ beadásának egy időpontját**

Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egy adagját se hagyja ki. Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a kórházhoz, és egyeztessen egy új időpontot.

### **Ha idő előtt abbahagyja a ZYNYZ-kezelést**

A kezelés idő előtti abbahagyása gátolhatja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a ZYNYZ-kezelést kezelőorvosa beleegyezése nélkül.



## Betegkártya

A betegtájékoztató fontos információi szerepelnek a betegkártyán, amelyet kezelőorvosától kapott. Nagyon fontos, hogy megőrizze a betegkártyát, és megmutassa azt partnerének vagy gondozójának.

A kezelésére vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A ZYNYZ-nek súlyos mellékhatásai lehetnek, amelyek bizonyos esetekben életveszélyessé válhatnak és halált okozhatnak. Ezek a mellékhatások a kezelés során bármikor, de akár a kezelés befejezése után is jelentkezhetnek. Egyszerre több mellékhatási is jelentkezhet Önnél (a tüneteket lásd a 2. Figyelmeztetések és óvintézkedések pontban).

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, amennyiben a következő **súlyos mellékhatások** bármelyike jelentkezik Önnél:

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (*pneumonitisz*);
- vastagbélgyulladás (*kólitisz*);
- májgyulladás (*hepatitis*);
- májsejtkárosodás (*hepatocelluláris károsodás*);
- hirtelen vesekárosodás (*akut veseelégtelenség*);
- veseelégtelenség;
- infúzióval összefüggő reakciók, amelyek olyan tüneteket okozhatnak mint a hidegrázás, remegés, láz, viszketés, kiütés, az arc kipirosodása vagy duzzanata, légszomj vagy zihálás, szédülés vagy hányinger.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyalapi mirigy gyulladása (*hipofízitisz*);
- a cukorbetegség következtében a vérben megjelenő sav (diabéteszes ketoacidózis);
- zsibbadást és gyengeséget okozó idegkárosodás (*polineuropátia*);
- idegbecsípődés, amelyet a gerincben lévő idegyök sérülése okoz (*radikulopátia*);
- a légzéshez, nyeléshez és beszédhez használt gégefő idegeinek sérülése (*hangszálbénulás*);
- szemgyulladás (*uveitisz*);
- a szaruhártya és a szegély elülső részén lévő átlátszó szövet gyulladása (*keratitisz*);
- a szívburok gyulladása, amely gyakran éles mellkasi fájdalmat okoz (*perikarditisz*);
- a szívizom gyulladása (*miocarditisz*);
- a hasnyálmirigy gyulladása (*pankreatitisz*).

**Egyéb mellékhatások** is jelentkezhetnek az alábbi gyakoriságokkal:

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység);
- csökkent étvágy;
- hasmenés;
- hányinger;
- székrekedés;
- kiütés;
- viszketés (*pruritusz*);

- ízületi fájdalom (*artralgia*);
- kimerültség (*fáradtság*);
- láz (*pirexia*).

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a pajzsmirigy alulműködése (*hipotireózis*);
- a pajzsmirigy túlműködése (*hipertireózis*);
- rendellenes érzékelés, mint például a kéz vagy a láb bizsergése vagy zsibbadása (*paresztézia*);
- a májenzimek, úgymint a glutamát-piruvát-transzamináz-, a glutamát-oxálacetát-transzamináz -szintjének megemelkedése a vérben;
- emelkedett bilirubin-vérszint;
- emelkedett kreatinin-szint;
- a pajzsmirigy stimuláló hormon szintjének megemelkedése a vérben;
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz szintjének megemelkedése;
- a zsírokat lebontó enzim, a lipáz szintjének megemelkedése.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a mellékvese által kiválasztott hormonok mennyiségének csökkenése (mellékvesekéreg-elégtelenség);
- pajzsmirigy-gyulladás (*tiroiditisz*);
- az epevezeték gyulladása (*kolangitisz*);
- emelkedett bilirubin-szint a vérben, a szem és a bőr sárgás elszíneződésével (*hiperbilirubinémia*);
- ízületi gyulladás (*arthritisz*);
- izomgyulladás (*mioszitisz*);
- az izom és a bőr közötti szövetek gyulladása, amely a bőr duzzanatát okozhatja (*eosinophil fasciitis*);
- izomgyulladás az érintett izom fájdalmával és merevségével (*polimialgia reumatika*);
- a pajzsmirigy stimuláló hormon szintjének csökkenése a vérben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a ZYNYZ-t tárolni?**

A ZYNYZ-t kórházban vagy egy klinikán adják be Önnek, tárolásáért a gondozását végző egészségügyi szakember lesz a felelős.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Előkészítés után az infúzió 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 óráig, 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 8 óráig tárolható, az infúzió előkészítésétől az infúzió beadásának végéig.

Ne tároljon fel nem használt gyógyszert újrafelhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a ZYNYZ?

- A készítmény hatóanyag a retifanlimab.  
25 mg retifanlimabot tartalmaz milliliterenként.  
500 mg retifanlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumban, injekciós üvegenként.
- Egyéb-összetevők nátrium-acetát trihidrát (E262), tömény ecetsav (E260), szacharóz, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Lásd a 2. „A ZYNYZ nátriumot tartalmaz” pontot.

### Milyen a ZYNYZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ZYNYZ egy tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy halványsárga koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

1 db 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszereelésben kapható.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

### Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu> található.

-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### Előkészítés és beadás

- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne szemcsék és nem színeződött-e el. A retifanlimab egy tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely a látható részecskéktől mentes. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskék láthatók benne.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- Szívjon fel 20 ml (500 mg) retifanlimab-koncentrátumot az injekciós üvegből, és fecskendezze be egy 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 5%-os (50 mg/ml) glükóz injekciós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba, és készítsen hígított oldatot 1,4 mg/ml és 10 mg/ml közötti végleges koncentrációval. Poli(vinil-klorid) (PVC) és di(2-etilhexil)-ftalát (DEHP), poliolefin kopolimer, poliolefin és poliamid vagy etilén-vinil-acetát infúziós zsákot használjon.
- A hígított oldatot tartalmazó zsákot óvatosan felfordítva keverje össze. Ne rázza fel az infúziós zsákot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot az elkészítést követően azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az oldat alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitását a következő feltételek mellett igazolták:
  - legfeljebb 8 óráig szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) (az infúziós időt is beleértve).  
VAGY

- 24 óráig hűtőszekrényben tárolva (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten). Amennyiben hűtőszekrényben tárolják a hígított oldatot, a beadás előtt hagyja szobahőmérsékletre felmelegedni. A hígított oldatot a hűtőszekrényből való kivételt követően (az infúzió beadási idejét is beleértve) 4 órán belül be kell adni. Nem fagyasztható!
- Semmisítse meg, ha a hígított oldat elszíneződött, vagy nyomokban áttetsző-fehér részecskéken kívül egyéb idegen részecskéket tartalmaz.
- A retifanlimab-oldatot 30 percen keresztül, intravénás infúzió formájában kell beadni steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon, polivinilidén-fluorid, vagy cellulóz-acetát 0,2–5 mikronos, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrő, vagy 15 mikronos lyukméretű, szerelékbe épített vagy kiegészítő szűrőháló használatával.
- Ne adjon be egyéb gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.

#### A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

- A retifanlimab kizárólag egyszer használatos; az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.