

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYNYZ 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka 20 ml koncentratu zawiera 500 mg retifanlimabu.

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg retifanlimabu.

Retifanlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobuliny G4 (IgG4), skierowanym przeciwko białku programowanej śmierci komórkowej typu 1 (PD-1, ang. programmed cell death-1), wytworzonym z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA w zawieszynie kultury komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty roztwór, o pH 5,1 i osmolalności między 275 a 355 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZYNYZ jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (ang. Merkel cell carcinoma, MCC) niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mg retifanlimabu co 4 tygodnie podawana w infuzji dożylniej przez 30 minut. Leczenie powinno być kontynuowane aż do progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności maksymalnie przez 2 lata.

Modyfikacje dawki

Nie jest wskazane zwiększanie ani zmniejszanie dawki retifanlimabu.

W tabeli przedstawiono zalecane modyfikacje dawki w celu leczenia działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Dostosowanie dawki
Immunologiczne zapalenie płuc	2. stopnia	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.
	3. lub 4. stopnia	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.
Zapalenie jelita grubego	2. lub 3. stopnia	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.
	Nawrót 3. lub 4. stopnia	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.
Zapalenie wątroby bez zajęcia wątroby przez guz LUB Zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny	3. stopnia z aktywnością AspAT lub AlAT większą niż 3 razy GGN, ale nie większą niż 8 razy GGN LUB Zwiększenie bilirubiny całkowitej do ponad 1,5 i do 3 razy GGN	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia. Całkowicie odstawić, jeśli objaw nie ustąpi w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi lub brak możliwości zmniejszenia dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) poniżej 10 mg/dobę w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi.
	4. stopnia z aktywnością AspAT lub AlAT zwiększoną do ponad 8 razy GGN LUB Stężenie bilirubiny całkowitej większe niż 3 razy GGN	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Dostosowanie dawki
Zapalenie wątroby z zajęciem wątroby przez guz LUB Zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny	3. stopnia z aktywnością AspAT lub AlAT większą niż 5 razy GGN i maksymalnie do 10 razy GGN LUB Stężenie bilirubiny całkowitej większe niż 1,5, ale nie większe niż 3 razy GGN	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia. Trwale odstawić, jeśli objaw nie ustąpi w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi lub brak możliwości zmniejszenia dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) poniżej 10 mg/dobę w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi.
	4. stopnia z aktywnością AspAT lub AlAT zwiększoną do ponad 10 razy GGN LUB Stężenie bilirubiny całkowitej większe niż 3 razy GGN	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.
Endokrynopatie <ul style="list-style-type: none"> • Niedoczynność nadnerczy • Niedoczynność tarczycy • Nadczynność tarczycy • Cukrzyca typu 1 • Hiperglikemia • Zapalenie przysadki mózgowej 	Niedoczynność nadnerczy 2. stopnia	Wstrzymać do czasu, aż działania niepożądane powrócą do 0-1. stopnia lub w inny sposób będą klinicznie stabilne.
	Niedoczynność nadnerczy 3. lub 4. stopnia	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia. Trwale odstawić, jeśli objaw nie ustąpi w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi lub brak możliwości zmniejszenia dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) poniżej 10 mg/dobę w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi.
	Niedoczynność tarczycy 3. lub 4. stopnia	Wstrzymać do czasu, aż działania niepożądane powrócą do 0-1. stopnia lub w inny sposób będą klinicznie stabilne.
	Nadczynność tarczycy 3. lub 4. stopnia	Wstrzymać do czasu, aż działania niepożądane powrócą do 0-1. stopnia lub w inny sposób będą klinicznie stabilne.
	Cukrzyca typu 1 3. lub 4. stopnia (lub hiperglikemia)	Wstrzymać do czasu, aż działania niepożądane powrócą do 0-1. stopnia lub w inny sposób będą klinicznie stabilne.
	Zapalenie przysadki mózgowej 2. stopnia (bezobjawowe)	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Dostosowanie dawki
		Można wznowić podawanie po uzyskaniu kontroli za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.
	Zapalenie przysadki mózgowej 2. stopnia (objawowe, np. bóle głowy, zaburzenia widzenia)	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia. Można wznowić podawanie po uzyskaniu kontroli za pomocą hormonalnej terapii zastępczej, jeśli jest to wskazane, i zakończeniu stopniowego zmniejszania dawki leku steroidowego.
	Zapalenie przysadki mózgowej 3. lub 4. stopnia (objawowe)	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia. Trwale odstawić, jeśli objaw nie ustąpi w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi lub brak możliwości zmniejszenia dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) poniżej 10 mg/dobę w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami steroidowymi.
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi stopnia 2.	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi 3. lub 4. stopnia	Całkowicie odstawić. ^b
Reakcje skórne	3. stopnia lub podejrzenie SJS lub podejrzenie TEN	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.
	Utrzymujące się objawy 2. stopnia (≥ 2 tygodnie) 4. stopnia lub potwierdzony SJS lub potwierdzony TEN	Całkowicie odstawić.
Zapalenie mięśnia sercowego	Potwierdzone objawy 2., 3. lub 4. stopnia	Całkowicie odstawić.

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Dostosowanie dawki
Inne działania niepożądane na tle odpornościowym (w tym zapalenie mięśni, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna, zespół Guillaina-Barrégo, sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzycowa kwasica ketonowa, bóle stawów)	3. stopnia	Wstrzymać podawanie do czasu, aż działania niepożądane ustąpią do 0-1. stopnia.
	4. stopnia	Całkowicie odstawić.
Utrzymujące się działania niepożądane 2. lub 3. stopnia na tle odpornościowym (z wyłączeniem endokrynopatii)	2. lub 3. stopnia (≥ 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki) Nawrót 3. lub 4. stopnia Immunologiczne zapalenie płuc 2. stopnia	Całkowicie odstawić.
Działania niepożądane związane z infuzją	1. stopnia	Przerwać lub spowolnić szybkość podawania infuzji.
	2. stopnia	Pierwsze wystąpienie: Przerwać infuzję i wznowić ją z szybkością stanowiącą 50% pierwotnej szybkości, jeśli objawy ustąpią w ciągu godziny. Kolejne wystąpienia: Należy całkowicie przerwać po zastosowaniu zalecanej profilaktyki.
	3. stopnia	Całkowicie odstawić. W przypadku szybkiej reakcji na leczenie objawowe i (lub) na krótkie przerwanie infuzji nie ma konieczności całkowitego odstawienia retifanlimabu.
	4. stopnia	Całkowicie odstawić.

AspAT = aminotransferaza asparagininowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa; GGN = górna granica normy; TB = bilirubina całkowita; SJS = zespół Stevensa-Johnsona; TEN = toksyczna martwica rozplywna naskórka.

^a Stopień toksyczności w skali oceny Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) ver. 5.

^b Całkowicie przerwać wyłącznie wtedy, gdy retifanlimab bezpośrednio jest związany z toksycznością nerek.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy ZYNYZ powinni zapoznać się z kartą pacjenta i poinformować pacjentów o tym, co należy zrobić w przypadku wystąpienia u nich objawów niepożądanych związanych z układem odpornościowym. Karta pacjenta zostanie dostarczona każdemu pacjentowi leczonemu retifanlimabem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie ma danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Retifanlimab nie jest stosowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z rakiem z komórek Merkla.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZYNYZ jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go rozcieńczyć i podawać w infuzji dożylniej przez 30 minut.

Produktu leczniczego ZYNYZ nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Produkt leczniczy ZYNYZ można podawać wyłącznie w linii dożylniej zawierającej wbudowany lub dodatkowy sterylny, niepirogenny filtr o niskim stopniu wiązania białek, z polieterosulfonu, fluorku poliwinylidenu lub octanu celulozy: o wielkości filtracji od 0,2 mikrona do 5 mikronów lub siatkowy 15 mikronów. Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych w tej samej linii infuzyjnej.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje niepożądane na tle odpornościowym

U pacjentów leczonych retifanlimabem mogą wystąpić reakcje niepożądane na tle odpornościowym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne. Reakcje niepożądane na tle odpornościowym mogą wystąpić w dowolnym narządzie lub tkance i mogą wpływać jednocześnie na więcej niż jeden układ organizmu. Podczas gdy reakcje niepożądane na tle odpornościowym zwykle występują podczas leczenia, objawy mogą również pojawiać się po przerwaniu leczenia. Ważne reakcje niepożądane na tle odpornościowym wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych reakcji immunologicznych.

Wczesna identyfikacja i postępowanie w związku z reakcjami niepożądanymi związanymi z układem odpornościowym są niezbędne dla zapewnienia bezpiecznego stosowania retifanlimabu. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów i oznak reakcji niepożądanych związanych z układem odpornościowym. Skład biochemiczny krwi, w tym próby wątrobowe i testy czynności tarczycy, należy oceniać na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia. W przypadku podejrzewanych reakcji niepożądanych związanych z układem odpornościowym należy zapewnić odpowiednią ocenę, w tym konsultację specjalistyczną, w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn.

Zależnie od nasilenia reakcji niepożądanej leczenie retifanlimabem należy wstrzymać lub trwale przerwać i zastosować odpowiednie leczenie kortykosteroidami (od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub odpowiednika) lub inne odpowiednie leczenie. Po poprawie do stopnia ≤ 1 . należy rozpocząć i kontynuować stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez co najmniej 1 miesiąc (patrz Tabela 1).

Zapalenie płuc na tle immunologicznym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano występowanie zapalenia płuc na tle immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych immunologicznego zapalenia płuc. Podejrzenie immunologicznego zapalenia płuc należy potwierdzić za pomocą obrazowania radiograficznego i wyeliminować inne przyczyny. Pacjenci powinni być leczeni przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem i kortykosteroidami (patrz Tabela 1).

Zapalenie jelita grubego na tle immunologicznym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego na tle immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia jelita grubego na tle immunologicznym i powinni być leczeni przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem, lekami przeciwbiegunkowymi i kortykosteroidami (patrz Tabela 1).

Zapalenie wątroby na tle immunologicznym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano zapalenie wątroby na tle immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem nieprawidłowych wyników badań wątroby przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej, a także powinni być leczeni z zastosowaniem modyfikacji leczenia retifanlimabem i kortykosteroidami (patrz Tabela 1). W przypadku zapalenia wątroby stopnia 1. monitorowanie prób wątrobowych powinno być zwiększone do dwóch razy w tygodniu, aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do stanu wyjściowego.

Endokrynopatie na tle immunologicznym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano występowanie endokrynopatii na tle immunologicznym, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej i cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia oraz pod kątem stężenia kortyzolu, zgodnie ze wskazaniami na podstawie objawów i (lub) zmniejszania stężenia hormonu tyreotropowego.

Niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy na tle immunologicznym (w tym zapalenie tarczycy). Niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy na tle immunologicznym (w tym zapalenie tarczycy) należy leczyć przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1.

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów otrzymujących retifanlimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej na tle immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej oraz leczeni przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem, kortykosteroidami i hormonalną terapią zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz Tabela 1).

Niewydolność nadnerczy

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano niewydolność nadnerczy związaną z układem immunologicznym. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy i leczeni kortykosteroidami i hormonalną terapią zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz Tabela 1).

Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 obserwowano cukrzycę typu 1 związaną z układem immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej i leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub przy zastosowaniu insuliny i modyfikacji leczenia retifanlimabem (patrz Tabela 1).

Zapalenie nerek na tle immunologicznym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano występowanie zapalenia nerek związanego z układem immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian w czynnościach nerek przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem oraz kortykosteroidami (patrz punkt 4.2).

Skórne reakcje niepożądane na tle odpornościowym

U pacjentów otrzymujących retifanlimab zgłaszano reakcje skórne na tle immunologicznym, takie jak toksyczna martwica rozplywna naskórka (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona. Należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji skórnych. Reakcje skórne na tle odpornościowym powinny być leczone zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1.

Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie retifanlimabu u pacjenta, u którego wcześniej wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi inhibitorami punktów kontrolnych.

Inne działania niepożądane na tle immunologicznym

U pacjentów leczonych retifanlimabem w badaniach klinicznych zgłaszano klinicznie istotne działania niepożądane na tle immunologicznym, w tym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, polineuropatię demielinizacyjną (np. zespół Guillaina-Barrégo), zapalenie trzustki i zapalenie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych związanych z układem immunologicznymi stosować modyfikacje w leczeniu retifanlimabem, zgodnie z opisem w punkcie 4.2.

Działania niepożądane związane z infuzją

Podobnie jak w przypadku każdego białka terapeutycznego retifanlimab może powodować reakcje związane z infuzją. Niektóre z nich mogą być ciężkie. Należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją. Należy przerwać

leczenie retifanlimabem lub spowolnić tempo infuzji lub całkowicie przerwać leczenie w zależności od nasilenia reakcji i odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których wcześniej wystąpiły klinicznie istotne reakcje na infuzje białek terapeutycznych, należy rozważyć zastosowanie premedykacji obejmującej leki przeciwgorączkowe i (lub) leki przeciwhistaminowe (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane związane z przeszczepem

Odrzucenie przeszczepu narządów litych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano odrzucenie przeszczepu narządów litych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie retifanlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia u biorców przeszczepu narządów litych. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia retifanlimabem w porównaniu z ryzykiem ewentualnego odrzucenia narządu.

Powikłania u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT)

Śmiertelne i inne poważne powikłania mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1. Powikłania związane z przeszczepem obejmują nadostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD), ostrą GvHD, przewlekłą GvHD, chorobę okluzyjną żył wątroby po obniżonej intensywności kondycjonowania i wymagający leczenia steroidami zespół gorączkowy (bez zidentyfikowanej przyczyny zakażenia). Powikłania te mogą wystąpić pomimo włączenia terapii interwencyjnej pomiędzy blokadą PD-1/PD-L1 i allogenicznym HSCT. Pacjenci powinni być uważnie obserwowani pod kątem dowodów powikłań związanych z przeszczepem i może być u nich wymagana szybka interwencja. Należy rozważyć korzyści w porównaniu z ryzykiem leczenia przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym przeszczepie HSCT.

Pacjenci wyłączeni z programu klinicznego

Pacjenci z następującym statusem zostali wyłączeni z programu klinicznego: początkowy stan sprawności pacjenta według klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ; objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; wcześniejsza immunoterapia lub choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowo lekami immunosupresyjnymi; w wywiadzie inne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat; przeszczep narządu lub aktywne zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby. Wyłączono również pacjentów z niekontrolowanym zakażeniem HIV (liczba CD4+ < 300 komórek/ μ l, wykrywalna wiremia wirusa lub pacjent nie otrzymuje wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetycznych interakcji retifanlimabu. Ponieważ retifanlimab jest usuwany z krążenia poprzez katabolizm, nie oczekuje się jego interakcji metabolicznych z innymi lekami.

Należy unikać stosowania działających ogólnoustrojowo kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania retifanlimabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), ze względu na potencjalne zakłócanie przez nie aktywności farmakodynamicznej i skuteczności retifanlimabu. Jednak po rozpoczęciu stosowania retifanlimabu można stosować działające ogólnoustrojowo kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne w leczeniu działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie oczekuje się, aby retifanlimab był celem lub przyczyną interakcji z innymi lekami z udziałem transporterów leków lub enzymów CYP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia retifanlimabem i co najmniej do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki retifanlimabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania retifanlimabu u kobiet w ciąży. Nie prowadzono badań reprodukcji na zwierzętach z użyciem retifanlimabu. Badania na zwierzętach wykazały, że szlak hamowania PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększonego ryzyka odrzucenia rozwijającego się płodu za pośrednictwem układu immunologicznego, co prowadzi do śmierci płodu. Dlatego po podaniu kobiecie w ciąży retifanlimabu, na podstawie jego mechanizmu działania, może powodować szkodliwy wpływ na płód. Wiadomo, że immunoglobuliny ludzkie IgG4 przenikają przez łożysko, dlatego retifanlimab może być przenoszony z organizmu matki na rozwijający się płód. Produkt leczniczy ZYNYZ nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy retifanlimab przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania retifanlimabu do mleka zwierząt.

Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, wkrótce ich stężenie ulega znacznemu zmniejszeniu i w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym krótkim okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie retifanlimabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Później retifanlimab może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu retifanlimabu na płodność. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących oceny wpływu retifanlimabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ZYNYZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na potencjalne działania niepożądane, takie jak zmęczenie (patrz punkt 4.8), pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, dopóki nie będą mieli pewności, że retifanlimab nie wpływa na nich niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania retifanlimabu wystąpiły działania niepożądane na tle układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniej terapii medycznej lub odstawieniu retifanlimabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (35,4%), wysypka (18,8%), biegunka (18,6%), niedokrwistość (16,2%), świąd (15,9%), bóle stawów (13,3%), zaparcia (13,3%), nudności (13,3%), gorączka (13,1%) i zmniejszony apetyt (12,6%). Działania niepożądane były poważne u 11,7% pacjentów; większość działań niepożądanych obejmowała działania niepożądane na tle immunologicznym.

Produkt leczniczy ZYNYZ został całkowicie odstawiony z powodu działań niepożądanych u 8% pacjentów; większość z nich była zdarzeniami związanymi z układem odpornościowym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania retifanlimabu oceniano u 452 pacjentów z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali zalecaną dawkę 500 mg co 4 tygodnie, w tym u 107 pacjentów z przerzutami lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem MCC. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 27 miesięcy). Podane poniżej częstości są oparte na wszystkich zgłaszanych działaniach niepożądanych leku, niezależnie od oceny związku przyczynowego przeprowadzanej przez badacza.

Te działania niepożądane podano poniżej według klasyfikacji układów narządów i częstości. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą częstością.

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów leczonych retifanlimabem (N = 452)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość wszystkich stopni	Częstość 3.-4. stopnia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a	Często Niedokrwistość ^a
Zaburzenia endokrynologiczne	Często Niedoczynność tarczycy Nadczynność tarczycy Niezbyt często Niedoczynność nadnerczy Zapalenie tarczycy ^b Zapalenie przysadki mózgowej Cukrzyca typu 1 ^c	Niezbyt często Niedoczynność nadnerczy Zapalenie przysadki mózgowej Cukrzyca typu 1 ^c
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszone łaknienie	Niezbyt często Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często Parestezje Niezbyt często Polineuropatia ^d Radikulopatia Paraliż strun głosowych	Niezbyt często Polineuropatia ^d Radikulopatia
Zaburzenia oka	Niezbyt często Zapalenie błony naczyniowej oka ^e Zapalenie rogówki	Niezbyt często Zapalenie błony naczyniowej oka ^e
Zaburzenia serca	Niezbyt często Zapalenie osierdzia Zapalenie mięśnia sercowego	Niezbyt często Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Immunologiczne zapalenie płuc ^f	Niezbyt często Immunologiczne zapalenie płuc ^f
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Biegunka Nudności Zaparcia Często Zapalenie jelita grubego ^g Niezbyt często Zapalenie trzustki	Niezbyt często Biegunka Zapalenie trzustki Zapalenie jelita grubego ^g
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Uszkodzenie komórek wątroby Zapalenie wątroby ^h Niezbyt często Hiperbilirubinemia Zapalenie dróg żółciowych	Niezbyt często Zapalenie wątroby ^h Uszkodzenie komórek wątroby Zapalenie dróg żółciowych Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Wysypka ⁱ Świąd	Często Wysypka ⁱ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość wszystkich stopni	Częstość 3.-4. stopnia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Ból stawów Niezbyt często Zapalenie stawów ^j Zapalenie mięśni Eozynofilowe zapalenie powięzi Polimialgia reumatyczna	Niezbyt często Ból stawów Zapalenie stawów ^j Zapalenie mięśni Eozynofilowe zapalenie powięzi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Niezbyt często Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe nerek	Niezbyt często Ostre uszkodzenie nerek Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie ^k Gorączka	Często Zmęczenie ^k Niezbyt często Gorączka
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^l Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia we krwi hormonu tyreotropowego Niezbyt często Zmniejszenie stężenia we krwi hormonu tyreotropowego	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^l Niezbyt często Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności lipazy Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności amylazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Reakcja związana z infuzją ^m	Niezbyt często Reakcja związana z infuzją ^m

^a Obejmuje niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość w chorobie nowotworowej i niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂

^b Obejmuje zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

^c Obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową

^d Obejmuje polineuropatię i polineuropatię demielinizacyjną

^e Obejmuje zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki

^f Obejmuje immunologiczne zapalenie płuc, śródmiaższową chorobę płuc, organizujące się zapalenie płuc i nacieki płuc

^g Obejmuje zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym

^h Obejmuje zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

ⁱ Obejmuje wysypkę, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę rumieniową, wysypkę ze świądem, zapalenie skóry, łuszczycę, wysypkę plamkową, wysypkę grudkową, rogowacenie liszajowate, wysypkę krostkową, zapalenie skóry pęcherzowe, zespół erytrodyzestezji podeszwowo-dłoniowej, toksyczną martwicę rozplywną naskórka i toksyczne wykwity skórne

^j Obejmuje zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe

^k Obejmuje astenię i męczliwość

^l Obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

^m Obejmuje nadwrażliwość na lek i reakcje związane z infuzją

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Wybrane działania niepożądane opisane poniżej opierają się na bezpieczeństwie stosowania retifanlimabu w zbiorczej populacji bezpieczeństwa obejmującej 452 pacjentów z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi, w tym pacjentów z przerzutami lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem MCC. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.2.

Działania niepożądane związane z układem immunologicznym (patrz punkt 4.4)

Zapalenie płuc na tle immunologicznym

Zapalenie płuc na tle immunologicznym wystąpiło u 3,1% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym 1,3% pacjentów z 2. stopniem, 0,9% pacjentów z 3. stopniem i 0,2% pacjentów z 5. stopniem zapalenia płuc. Mediana czasu do zapalenia płuc wynosiła 100 dni (zakres, 43 – 673 dni). Nieinfekcyjne zapalenie płuc prowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 0,2% pacjentów. Wśród pacjentów z immunologicznym zapaleniem płuc 71,4% otrzymywało działające ogólnoustrojowo kortykosteroidy. Immunologiczne zapalenie płuc ustąpiło u 78,6% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 37 dni (zakres, 9 – 104 dni).

Zapalenie jelita grubego na tle immunologicznym

Zapalenie jelita grubego na tle immunologicznym wystąpiło u 2,7% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym 1,1% pacjentów z 2. stopniem, 0,4% pacjentów z 3. stopniem i 0,2% pacjentów z 4. stopniem zapalenia jelita grubego. Mediana czasu do zapalenia jelita grubego wynosiła 165,5 dnia (zakres, 11 – 749 dni). Zapalenie jelita grubego doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 0,9% pacjentów. Wśród pacjentów z zapaleniem jelita grubego 75% otrzymywało kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, a 8,3% otrzymywało inny lek immunosupresyjny (infliksymab). Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 66,7% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 83,5 dnia (zakres, 15 – 675 dni).

Zapalenie nerek na tle immunologicznym

Zapalenie nerek na tle immunologicznym wystąpiło u 2% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym 0,4% pacjentów z 2. stopniem, 1,1% pacjentów z 3. stopniem i 0,4% pacjentów z 4. stopniem zapalenia nerek. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 176 dni (zakres, 15 – 515 dni). Zapalenie nerek doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 1,1% pacjentów. Wśród pacjentów z zapaleniem nerek 66,7% z nich otrzymywało kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo. Zapalenie nerek ustąpiło u 44,4% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 22,5 dnia (zakres, 9 – 136 dni).

Endokrynopatia na tle immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 10,2% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 4,9% pacjentów z niedoczynnością 2. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 88 dni (zakres, 1 – 505 dni). Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 32,6% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 56 dni (zakres, 2 – 224 dni).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 5,8% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 2,7% pacjentów z nadczynnością 2. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 55,5 dnia (zakres, 8 – 575 dni). Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 61,5% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 74 dni (zakres, 15 – 295 dni).

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,7% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 0,4% pacjentów 2. stopnia, a u 0,2% pacjentów 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 308 dni (zakres, 266 – 377 dni). Zapalenie przysadki mózgowej doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 0,2% pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 33,3% pacjentów, z czasem do ustąpienia 6 dni.

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,9% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 0,4% pacjentów 2. stopnia, a u 0,4% pacjentów 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności nadnerczy wynosiła 220,5 dnia (zakres, 146 – 275 dni). Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem. Niewydolność nadnerczy ustąpiła u 25% pacjentów, z czasem do ustąpienia 12 dni.

Cukrzyca typu 1 występująca jako cukrzycowa kwasica ketonowa (3. stopnia) wystąpiła u 0,2% pacjentów otrzymujących retifanlimab. Czas do wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej wynosił 284 dni. Zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia retifanlimabem i ustąpiło z czasem do ustąpienia wynoszącym 6 dni.

Zapalenie wątroby na tle immunologicznym

Zapalenie wątroby na tle immunologicznym wystąpiło u 3,5% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 0,9% pacjentów 2. stopnia, 2,4% pacjentów 3. stopnia i 0,2% pacjentów 4. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 70,5 dnia (zakres, 8 – 580 dni). Zapalenie wątroby doprowadziło do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 1,5% pacjentów. Wśród pacjentów z zapaleniem wątroby 81,3% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, a 6,3% pacjentów otrzymywało inny lek immunosupresyjny (mykofenolan mofetylu). Zapalenie wątroby ustąpiło u 56,3% pacjentów, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 22 dni (zakres, 6 – 104 dni).

Skórne działania niepożądane na tle immunologicznym

Reakcje skórne na tle immunologicznym wystąpiły u 9,5% pacjentów otrzymujących retifanlimab, w tym u 8% pacjentów 2. stopnia, u 1,1% pacjentów 3. stopnia i u 0,2% pacjentów 4. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia reakcji skórnych wynosiła 86 dni (zakres, 2 – 589 dni). Reakcje skórne doprowadziły do całkowitego przerwania stosowania retifanlimabu u 0,7% pacjentów. Wśród pacjentów z reakcjami skórnymi 32,6% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo. Reakcje skórne ustąpiły u 72,1% pacjentów, mediana czasu do ustąpienia wynosiła 37 dni (zakres, 3 – 470 dni).

Działania niepożądane związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 6,2% pacjentów, w tym u 2,2% pacjentów 2. stopnia i u 0,4% pacjentów 3. stopnia. Reakcje związane z infuzją prowadziły do całkowitego przerwania leczenia retifanlimabem u 0,4% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko 1/ligand 1 programowanej śmierci komórek). Kod ATC: L01FF10

Mechanizm działania

Retifanlimab jest przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem-1 programowanej śmierci-(PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Udział PD-1 i jego ligand PD-L1 i PD-L2, których ekspresja występuje w komórkach prezentujących antygen i ta ekspresja może występować w komórkach nowotworowych i (lub) innych komórkach w mikrośrodkowisku guza, powoduje hamowanie funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i aktywność cytotoksyczna. Retifanlimab wiąże się z receptorem PD-1, blokuje interakcję z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 oraz nasila aktywność limfocytów T.

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko lekowi (ang. anti-drug antibodies, ADA) były wykrywane niezbyt często. Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retifanlimabu badano w badaniu z PODIUM-201, otwartym, wieloregionalnym badaniu, prowadzonym w jednej grupie, do którego włączono pacjentów z przerzutami lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem MCC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia ogólnoustrojowego z powodu ich zaawansowanej choroby. Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji, ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, klinicznie istotną chorobą serca, przeszczepem narządów w wywiadzie lub oceną stanu pacjenta według klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nie kwalifikowali się do udziału w badaniu. Kwalifikowali się pacjenci, którzy byli nosicielami wirusa HIV, z niewykrywalną wiremią wirusa, liczbą CD4+ ≥ 300 komórek/mikrolitr i otrzymujący leczenie przeciwretrowirusowe.

Pacjenci otrzymywali retifanlimab w dawce 500 mg co 4 tygodnie do czasu progresji choroby lub objawów ciężkiej toksyczności przez maksymalnie 2 lata. Ocenę skuteczności przeprowadzano co 8 tygodni przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 12 tygodni. Główny pomiar skuteczności leczenia odsetka potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi ocenił niezależny centralny komitet ds. przeglądu zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) ver. 1.1. Wszystkie bieżące odpowiedzi były obserwowane przez co najmniej 12 miesięcy.

Łącznie 101 pacjentów zostało objętych analizą skuteczności. Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 71,1 roku (zakres, 38-90 lat) z 39 (39%) w wieku 75 lat lub starszych; 67,3% pacjentów stanowili mężczyźni, wszyscy oprócz jednego pacjenci byli rasy białej, a ich stan sprawności zgodnie z kryteriami Eastern Cooperative Oncology Group wynosił 0 (73,3%) lub 1 (26,7%). Trzydzieści siedem procent pacjentów było wcześniej poddanych radioterapii, a u 68,3% przeprowadzono wcześniej operację. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów miało przerzuty choroby. Jeden pacjent był nosicielem wirusa HIV. Większość badanych próbek guza (72,3%) była dodatnia dla wirusa polyoma komórek Merkla (ang. Merkel cell polyomavirus, MCPyV).

Wyniki badania skuteczności podsumowano w Tabeli 3. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 10,3 miesiąca (zakres, od 1 dnia do 24,8 miesiąca).

Tabela 3: Wyniki skuteczności w badaniu PODIUM-201 w przypadku pacjentów z przerzutami lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem MCC

Punkt końcowy	ZYNYZ (N = 101)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	
Odsetek obiektywnej odpowiedzi (95% CI)	53,5% (43,3, 63,5)
Odpowiedź całkowita na leczenie	16,8%
Częściowa odpowiedź na leczenie	36,6%
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana, miesiące (95% CI)	25,3 (14,2, NE)
Minimum, maksimum (miesiące)	1,1, 38,7+

CI = przedział ufności; NE = niemożliwy do określenia; + oznacza bieżącą odpowiedź.

Mediana czasu trwania obserwacji: 17,6 miesiąca (zakres, 1,1–38,7 miesiąca).

Skuteczność i status PD-L1/MCPyV

Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu PD-L1 lub MCPyV. W Tabeli 4 podsumowano odsetki obiektywnej odpowiedzi na leczenie za pomocą ekspresji PD-L1 guza i statusu MCPyV u pacjentów z rakiem MCC nieleczonych chemioterapią z wynikami centralnego biomarkera w badaniu PODIUM-201.

Tabela 4: Odsetki obiektywnej odpowiedzi za pomocą ekspresji PD-L1 guza i statusu MCPyV

	ZYNYZ Odsetek obiektywnej odpowiedzi (95% CI) N = 101
Ekspresja PD-L1^a przy wartości granicznej $\geq 1\%$	
Dodatnia (n = 83)	57,8% (46,5, 68,6)
Ujemna lub brak (n = 18)	33,3% (13,3, 59,0)
Status MCPyV	
Dodatnia (n = 73)	52,1% (40, 63,9)
Ujemna, niejednoznaczna lub brak (n = 28)	57,1% (37,2, 75,5)

MCPyV = wirus polyoma komórek Merkla.

^a Ekspresję PD-L1 określono za pomocą IHC, wykorzystując interpretację łącznego wyniku dodatniego (ang. *Combined Positive Score, CPS*).

Populacja pacjentów w podeszłym wieku

Spośród 101 pacjentów leczonych retifanlimabem w populacji objętej oceną skuteczności 76,2% (77/101) miało 65 lat lub więcej, a 38,6% (39/101) miało 75 lat lub więcej. Odsetki obiektywnej odpowiedzi w tych grupach wiekowych wynosiły odpowiednio 55,8% (95% CI: 44,1, 67,2) i 48,7% (95% CI: 32,4, 65,2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZYNYZ we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka MCC. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę retifanlimabu scharakteryzowano przy użyciu analizy farmakokinetyki populacyjnej z danymi dotyczącymi stężenia zebranymi od 634 pacjentów z różnymi nowotworami, którzy otrzymywali retifanlimab w dawkach 1, 3, 10 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, 375 mg co 3 tygodnie lub 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc., 500 mg i 750 mg co 4 tygodnie. Wartość AUC była proporcjonalna do

dawki w badanym zakresie dawek. Średnia geometryczna (CV%) C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym dla zalecanej dawki 500 mg co 4 tygodnie wynosiła 193 mg/l (24,1%) i 2190 dzień*mg/l (32,4%).

Dystrybucja

Średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,1 l (20,2%).

Metabolizm

Szlak metaboliczny retifanlimabu nie został scharakteryzowany. Oczekuje się, że retifanlimab będzie katabolizowany na drodze procesów rozpadu białek.

Eliminacja

W populacyjnych analizach farmakokinetycznych oszacowano średnią geometryczną klirensu (CV%) wynoszący 0,314 l/dobę (36%), bez uwzględnienia zmiennego czasu klirensu, z okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio 14,6 dnia (31,5%) i 18,7 dnia (28,7%), po podaniu pierwszej dawki i w stanie stacjonarnym.

Specjalne grupy pacjentów

Następujące czynniki nie powinny mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę retifanlimabu: wiek (zakres: od 18 do 94 lat), masa ciała (od 35 do 133 kg), płeć, rasa lub obciążenie guzem.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na klirens retifanlimabu oceniano w populacyjnych analizach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi ($n = 277$) lub umiarkowanymi ($n = 142$) zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 89 do 30 ml/min/1,73m²; $n = 419$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²; $n = 200$). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie retifanlimabu. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone ($n = 4$, najniższa wartość eGFR 26,0 ml/min/1,73m²). Nie przeprowadzono żadnych badań retifanlimabu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens retifanlimabu oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi ($n = 78$; TB > GGN do 1,5 GGN lub AspAT > GGN) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby ($n = 555$; TB i AspAT \leq GGN). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie retifanlimabu. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi ($n = 1$; TB od 1,5 do 3,0 razy GGN i dowolną wartością AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. Retifanlimab nie był badany u pacjentów z ciężkimi (TB od 3,0 do 10 razy GGN i dowolną wartością AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie zaobserwowano żadnych wyników o znaczeniu toksykologicznym u małp w badaniach trwających do 13 tygodni przy ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję kliniczną przy zalecanej dawce 500 mg retifanlimabu co 4 tygodnie.

Nie przeprowadzono badań oceniających retifanlimab pod względem możliwej rakotwórczości lub genotoksyczności.

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań szkodliwego wpływu na reprodukcję i toksyczności rozwojowej retifanlimabu. Jedną z głównych funkcji szlaku PD-1/PD-L1 jest zachowanie ciąży poprzez utrzymanie tolerancji układu odporności matki na płód. W mysich modelach ciąży wykazano, że blokada sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję na płód i powoduje wzrost utraty płodów; dlatego potencjalne ryzyko podawania retifanlimabu w okresie ciąży obejmuje zwiększoną częstość poronień lub urodzenia martwych płodów. Jak donoszono w literaturze, nie stwierdzono wad rozwojowych związanych z blokadą sygnalizacji PD-1/PD-L1 u potomstwa tych zwierząt; jednak zaburzenia o podłożu immunologicznym wystąpiły u myszy z zablokowanym PD-1 i PD-L1. W oparciu o mechanizm działania, ekspozycja płodu na retifanlimab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń o podłożu immunologicznym lub zmianę prawidłowej odpowiedzi układu immunologicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny (do regulacji pH) (E262)

Kwas octowy, lodowaty (E260)

Sacharoza

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi (z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6), ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych w tej samej linii infuzyjnej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C).

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej powlekanej FluroTec, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym odkręcanym wieczkiem, zawierająca 20 ml koncentratu.

Jedno pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i podawanie

- Przed podaniem produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Retifanlimab jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem, bez widocznych cząstek stałych. Jeśli roztwór jest mętny, odbarwiony lub widoczne są cząstki stałe go wyrzucić.
- Nie wstrząsać fiołki.
- Pobrać 20 ml (500 mg) koncentratu retifanlimabu z fiołki i przenieść do worka do infuzji dożylny zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań w celu przygotowania rozcieńzonego roztworu o końcowym stężeniu od 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Należy stosować worki infuzyjne z polichlorku winylu (PVC) i ftalanu di-2-etyloheksylu (DEHP), kopolimeru poliolefiny, poliolefiny z poliamidem lub worków infuzyjnych z etylenu i octanu winylu.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać worka infuzyjnego.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność gotowego roztworu, jeśli nie zostanie zużyty natychmiast:
 - Przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) (łącznie z czasem infuzji).
LUB
 - Przez 24 godziny w lodówce (od 2°C do 8°C). Jeśli roztwór jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Po wyjęciu z lodówki rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 4 godzin (włącznie z czasem infuzji).
Nie zamrażać.
- Wyrzucić, jeśli rozcieńczony roztwór jest odbarwiony lub zawiera obce cząstki stałe inne niż śladowe ilości półprzezroczystych lub białych cząstek.
- Roztwór retifanlimabu należy podawać w infuzji dożylny trwającej 30 minut przy użyciu wbudowanego lub dodatkowego sterylnego, niepirogenego filtra o niskim stopniu wiązania białek, z polieterosulfonu, fluorku poliwinylidenu lub octanu celulozy o wielkości filtracji od 0,2 mikrona do 5 mikronów lub siatkowego 15 mikronów.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie

- Retifanlimab jest przeznaczony do jednorazowego użycia; należy wyrzucić fiołkę wraz z niewykorzystaną porcją leku.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1800/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego ZYNYZ w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z odnośnymi władzami państwowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, metody rozpowszechniania oraz wszelkie inne aspekty programu.

Celem programu edukacyjnego jest zminimalizowanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na tle immunologicznym oraz optymalizacja stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego ZYNYZ. Celem tego narzędzia jest zapewnienie, aby informacje dotyczące leczenia pacjenta produktem leczniczym ZYNYZ i związanego z nim istotnego ryzyka działań niepożądanych na tle immunologicznym były zawsze w posiadaniu pacjenta i, w stosownych przypadkach, dotarły do odpowiednich pracowników służby zdrowia. Informacje na karcie pacjenta koncentrują się na objawach przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym oraz na najlepszym sposobie działania, jaki pacjent i odpowiedni pracownik fachowego personelu medycznego powinien podjąć.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ZYNYZ jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy mają przepisywać produkt leczniczy ZYNYZ mieli dostęp do lub otrzymali następujące materiały edukacyjne:

- Ulotka dla pacjenta
- Karta pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące podstawowe komunikaty:

- Komunikat ostrzegawczy dla pracowników fachowego personelu medycznego leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym w nagłych przypadkach, informujący, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy ZYNYZ.
- Informację, że produkt leczniczy ZYNYZ może zwiększać ryzyko działań niepożądanych na tle immunologicznym.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z bezpieczeństwem i kiedy zwrócić się o pomoc do pracownika fachowego personelu medycznego.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy ZYNYZ.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYNYZ 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
retifanlimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka 20 ml koncentratu zawiera 500 mg retifanlimabu (25 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: E262, E260, sacharoza, E433, woda do wstrzykiwań
Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
500 mg/20 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jedнокrotnego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1800/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ZYNYZ 500 mg sterylny koncentrat
retifanlimab
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg/20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ZYNYZ 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji retifanlimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę pacjenta. Należy pamiętać, aby zawsze mieć przy sobie tę kartę podczas leczenia produktem ZYNYZ.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ZYNYZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ZYNYZ
3. Jak podawany jest lek ZYNYZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZYNYZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZYNYZ i w jakim celu się go stosuje

Lek ZYNYZ zawiera substancję czynną retifanlimab, przeciwciało monoklonalne (białko, które rozpoznaje i przyłącza się do określonej substancji docelowej w organizmie). Lek ZYNYZ pomaga układowi odpornościowemu w walce z rakiem.

Lek ZYNYZ jest stosowany u dorosłych w leczeniu **raka komórek Merkla**, rzadkiego typu **raka skóry**. Jest podawany, gdy doszło do przerzutów lub nawrotu nowotworu, których nie można leczyć chirurgicznie lub radioterapią.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ZYNYZ

Kiedy nie stosować leku ZYNYZ

- jeśli pacjent ma uczulenie na retifanlimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ZYNYZ należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba, w której układ odpornościowy organizmu atakuje własne komórki
- pacjent miał przeszczep narządu litego lub szpiku kostnego (komórki macierzyste) z użyciem komórek macierzystych dawcy
- pacjent ma problemy z płucami lub oddychaniem
- pacjent ma zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- pacjent ma cukrzycę.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub nastąpiło ich nasilenie:

- **zapalenie płuc**, takie jak trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub nowy lub nasilający się kaszel.
- **zapalenie jelita grubego** (zapalenie okrężnicy), takie jak częste biegunki, często z krwią i (lub) śluzem, więcej wypróżnień niż zwykle, stolce, które są krwawe, czarne lub smółowate, oraz silny ból brzucha lub tkliwość.
- **zapalenie wątroby**. Objawy obejmują uporczywe nudności lub wymioty, utratę apetytu, ból po prawej stronie żołądka, zażółcenie oczu i (lub) skóry, senność, ciemny kolor moczu, większa podatność na krwawienie lub zasinienie.
- **problemy z gruczołami hormonalnymi** (w tym z przysadką mózgową, tarczycą i nadnerczami), które mogą wpływać na działanie tych gruczołów. Objawy obejmują szybkie bicie serca, zawroty głowy, omdlenia, skrajne zmęczenie, uporczywe lub niezwykle bóle głowy, zmianę masy ciała, utratę włosów, uczucie zimna lub zaparcia.
- **cukrzyca typu 1 lub cukrzycowa kwasica ketonowa**. Objawy cukrzycy obejmują silniejsze niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częste oddawanie moczu, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia lub nudności. Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej obejmują trudności w logicznym myśleniu, senność, ból brzucha, szybkie i głębokie oddychanie, oddech, który ma słodki lub owocowy zapach, słodki lub metaliczny smak w ustach lub inny zapach moczu lub potu.
- **zapalenie nerek**. Objawy obejmują zmniejszenie objętości moczu, spieniony mocz, krew lub ślady krwi w moczu, które mogą zmienić jego kolor, obrzęk kostek lub utratę apetytu.
- **problemy skórne**, które mogą prowadzić do ciężkiej reakcji skórnej znanej jako toksyczna martwica rozplywna naskórka i zespół Stevensa-Johnsona. Objawy obejmują wysypkę, świąd, pęcherze skórne lub wrzody w jamie ustnej lub w błonie śluzowej nosa, gardła lub okolicy narządów płciowych.
- **stan zapalny w innych częściach ciała**, takich jak oczy (zmiany widzenia), stawy, mięśnie, nerwy, trzustka (objawy obejmują ból brzucha, nudności lub wymioty), lub mięsień serca.
- **reakcje związane z infuzją**, takie jak dreszcze, drżenie, drgawki, gorączka, świąd, wysypka, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub omdlenie.

Jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wyżej wymienionych objawów podczas leczenia, nie należy próbować samodzielnie leczyć objawów innymi lekami. Lekarz może:

- podawać inne leki, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć objawy,
- monitorować pacjenta,
- wstrzymać kolejną dawkę leku ZYNYZ,
- przerwać leczenie lub
- spowolnić lub przerwać infuzję w zależności od nasilenia reakcji, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją podczas przyjmowania leku ZYNYZ.

Należy pamiętać, że wymienione powyżej objawy są **czasami opóźnione** i mogą wystąpić po tygodniach lub miesiącach od podania ostatniej dawki.

Powikłania odrzucenia przeszczepu narządów litych, w tym choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep szpiku kostnego (komórki macierzyste), który wykorzystuje komórki macierzyste dawcy, mogą prowadzić do śmierci. Mogą wystąpić, jeśli pacjent zostanie poddany transplantacji przed lub po leczeniu lekiem ZYNYZ. Lekarz będzie monitorować pacjenta pod kątem tych powikłań.

Dzieci i młodzież

ZYNYZ nie powinien być podawany u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ponieważ lek ten nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek ZYNYZ a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to w szczególności leków hamujących działanie układu odpornościowego, takich jak kortykosteroidy, które mogą zakłócać działanie leku ZYNYZ. Podczas leczenia lekiem ZYNYZ lekarz może przepisać kortykosteroidy w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia. Nie wpłynie to na działanie leku.

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku ZYNYZ.

Ciąża

Nie wolno przyjmować leku ZYNYZ, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zlecił takie leczenie. Lek ZYNYZ może powodować szkodliwe działania lub śmierć nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ZYNYZ przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek ZYNYZ może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać maszyn, dopóki nie poczuje się lepiej.

Lek ZYNYZ zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę jednostkową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednak przed podaniem pacjentowi leku ZYNYZ jest on mieszany z roztworem, który może zawierać sód. Jeśli pacjent stosuje dietę niskosolną, należy zwrócić się do lekarza.

3. Jak podawany jest lek ZYNYZ

Lek ZYNYZ będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub klinice pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

Zalecana dawka leku ZYNYZ wynosi 500 mg co 4 tygodnie.

Lekarz poda pacjentowi lek ZYNYZ w postaci kroplówki do żyły (infuzja dożylna), która potrwa około 30 minut.

Lekarz ustali, ile dawek leku pacjent powinien otrzymać.

Pominięcie wizyty w celu otrzymania leku ZYNYZ

Bardzo ważne jest, aby nie pominąć otrzymania dawki tego leku. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby zmienić termin wizyty.

Przerwanie stosowania leku ZYNYZ

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem ZYNYZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

Karta pacjenta

Ważne informacje zawarte w ulotce dla pacjenta można znaleźć w karcie pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza. Ważne jest, aby pacjent zachował tę kartę pacjenta i pokazał ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek ZYNYZ może powodować poważne działania niepożądane, które czasami mogą zagrażać życiu i mogą prowadzić do śmierci. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane w tym samym czasie (patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w odniesieniu do objawów).

Należy **natychmiast powiadomić lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych **ciężkich działań niepożądanych**:

Często (nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- zapalenie płuc
- zapalenie jelit (*zapalenie jelita grubego*)
- zapalenie wątroby
- uszkodzenie komórek wątroby
- nagłe uszkodzenie nerek (*ostra niewydolność nerek*)
- niewydolność nerek
- reakcje związane z infuzją, które mogą powodować objawy takie jak dreszcze, drżenie lub gorączka, świąd lub wysypka, zaczerwienienie lub opuchnięcie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub nudności.

Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

- zapalenie przysadki mózgowej w podstawie mózgu
- kwas we krwi powodowany przez cukrzycę (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- uszkodzenie nerwów powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia)
- uciśnięty nerw spowodowany uszkodzeniem korzenia nerwu (nerwów) w kręgosłupie (*radikulopatia*)
- uszkodzenie nerwów w aparacie głosowym, który jest używany do oddychania, połykania i mówienia (*paraliż strun głosowych*)
- zapalenie oczu (*zapalenie błony naczyniowej oka*)
- zapalenie rogówki lub tkanki przejrzystej w przedniej części oka (*zapalenie rogówki*)
- zapalenie powłoki serca, które często powoduje ostry ból w klatce piersiowej (*zapalenie osierdzia*)
- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie trzustki.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z następującymi częstościami:

Bardzo często (może występować częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmniejszony apetyt
- biegunka
- nudności
- zaparcia
- wysypka
- silne swędzenie skóry (*świąd*)
- ból stawów (*artralgia*)

- zmęczenie
- gorączka.

Często (nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- niedoczynność tarczycy
- nadczynność tarczycy
- nieprawidłowe uczucie, takie jak mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp (parestezja)
- zwiększenie stężenia aktywności enzymów wątrobowych we krwi, w tym aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi
- zwiększone stężenie amylazy, enzymu rozkładającego skrobię
- zwiększone stężenie lipazy, enzymu rozkładającego tłuszcze.

Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (niedoczynność nadnerczy)
- zapalenie tarczycy
- zapalenie dróg żółciowych
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi powodujące zażółcenie oczu i skóry (*hiperbilirubinemia*)
- zapalenie stawów
- zapalenie mięśni
- zapalenie tkanki między mięśniem a skórą, które może powodować obrzęk skóry (eozynofilowe zapalenie powięzi)
- zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność (polimialgia reumatyczna)
- obniżony poziom hormonu tyreotropowego we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZYNYZ

Lek ZYNYZ zostanie podany w szpitalu lub klinice, a pracownicy służby zdrowia będą odpowiedzialni za jego przechowywanie.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz etykiecie fiołki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po przygotowaniu infuzja może być przechowywana do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub 8 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C, od czasu przygotowania do zakończenia infuzji.

Nie przechowywać niewykorzystanego leku do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZYNYZ

- Substancją czynną leku jest retifanlimab.
Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg retifanlimabu.
Jedna fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 500 mg retifanlimabu.
- Pozostałe składniki to sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (lodowaty) (E260), sacharoza, polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek ZYNYZ zawiera sól”.

Jak wygląda lek ZYNYZ i co zawiera opakowanie

Lek ZYNYZ jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Lek jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę szklaną z 20 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie

- Przed podaniem produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Retifanlimab jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem, bez widocznych cząstek stałych. Jeśli roztwór jest mętny, odbarwiony lub widoczne są cząstki stałe, należy go wyrzucić.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać 20 ml (500 mg) koncentratu retifanlimabu z fiolki i przenieść do worka do infuzji dożylniej zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań w celu przygotowania rozcieńzonego roztworu o końcowym stężeniu od 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Należy stosować worki infuzyjne z polichlorku winylu (PVC) i ftalanu di-2-etyloheksylu (DEHP), kopolimeru poliolefiny, poliolefiny z poliamidem lub worków infuzyjnych z etylenu i octanu winylu.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór przez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać worka infuzyjnego.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność gotowego roztworu, jeśli nie zostanie zużyty natychmiast:
 - Przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) (łącznie z czasem infuzji).
LUB
 - Przez 24 godziny w lodówce w temperaturze (od 2°C do 8°C). Jeśli roztwór jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Po wyjęciu z lodówki rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 4 godzin (łącznie z czasem infuzji). Nie zamrażać.

- Wyrzucić, jeśli rozcieńczony roztwór jest odbarwiony lub zawiera obce cząstki stałe inne niż śladowe ilości półprzezroczystych lub białych cząstek.
- Roztwór retifanimabu należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 minut przy użyciu wbudowanego lub dodatkowego sterylnego, niepirogennego filtra o niskim stopniu wiązania białek, z polieterosulfonu, fluorku poliwinylidenu lub octanu celulozy o wielkości filtracji od 0,2 mikrona do 5 mikronów lub siatkowego 15 mikronów.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie

- Retifanimab jest przeznaczony do jednorazowego użycia; należy wyrzucić fiolkę wraz z niewykorzystaną porcją leku.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.