

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ZYNYZ 500 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg retifanlimaba.

En mililiter koncentrata vsebuje 25 mg retifanlimaba.

Retifanlimab je humanizirano imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G4 (IgG4) proti-proteinu programirane celične smrti-1 (PD-1), proizvedeno s tehnologijo rekombinantne DNK v suspenzijski kulturi celic ovarija kitajskega hrčka (CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 5,1 in osmolalnostjo med 275 in 355 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZYNYZ je indicirano kot monoterapija za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z metastatskim ali recidivnim lokalno napredovalim karcinomom Merklvih celic (MCC), ki ni primeren za kurativen operativen poseg ali radioterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami zdravljenja raka.

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 500 mg retifanlimaba vsake 4 tedne v obliki intravenske infuzije, ki naj traja 30 minut. Zdravljenje naj se nadaljuje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do dveh let.

Prilagoditve odmerka

Zvečanje ali zmanjšanje odmerka retifanlimaba ni indicirano.

Priporočene prilagoditve odmerka za obvladovanje imunske pogojenih neželenih učinkov so navedene v Preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka

Neželeni učinek	Resnost^a	Prilagoditev odmerka
Pnevmonitis	Stopnje 2	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1.
	Stopnja 3 ali 4	Trajno prenehati zdravljenje.
Kolitis	Stopnja 2 ali 3	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1.
	Ponavljajoča se stopnja 3 ali stopnja 4	Trajno prenehati zdravljenje.
Hepatitis brez tumorske prizadetosti jeter ALI zvečana vrednost skupnega bilirubina	Stopnja 3 z AST ali ALT več kot 3-kratnikom, vendar ne več kot 8-kratnikom ULN ALI celokupni bilirubin se poveča do več kot 1,5-kratnika in do 3-kratnika ULN	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Trajno prekiniti zdravljenje, če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ne pride do izboljšanja stanja ali če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ni mogoče zmanjšati prednizona na manj kot 10 mg/dan (ali enakovredno količino).
	Stopnja 4 z AST ali ALT se zveča na več kot 8-kratnik ULN ALI celokupni bilirubin je večji od 3-kratnika ULN	Trajno prenehati zdravljenje.
Hepatitis s tumorsko prizadetostjo jeter ALI zvečana vrednost skupnega bilirubina	Stopnja 3 z AST ali ALT več kot 5-kratnikom, vendar ne več kot 10-kratnikom ULN ALI celokupni bilirubin je večji kot 1,5-kratnik, vendar ne več kot 3-kratnik ULN	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Trajno prekiniti zdravljenje, če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ne pride do izboljšanja stanja ali če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ni mogoče zmanjšati prednizona na manj kot 10 mg/dan (ali enakovredno količino).
	Stopnja 4 z AST ali ALT se zveča na več kot 10-kratnik ULN ALI celokupni bilirubin je večji od 3-kratnika ULN	Trajno prenehati zdravljenje.

Neželeni učinek	Resnost ^a	Prilagoditev odmerka
Endokrinopatije <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalna insuficienca • Hipotiroidizem • Hipertiroidizem • Diabetes Mellitus tipa 1 • Hiperglikemija • Hipofizitis 	Adrenalna insuficienca stopnje 2	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1 ali so sicer klinično stabilni.
	Adrenalna insuficienca stopnje 3 ali 4	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Trajno prekiniti zdravljenje, če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ne pride do izboljšanja stanja ali če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ni mogoče zmanjšati prednizona na manj kot 10 mg/dan (ali enakovredno količino).
	Hipotiroidizem stopnje 3 ali 4	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1 ali so sicer klinično stabilni.
	Hipertiroidizem stopnje 3 ali 4	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1 ali so sicer klinično stabilni.
	Diabetes mellitus tipa 1 stopnje 3 ali 4 (ali hiperglikemija)	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1 ali so sicer klinično stabilni.
	Hipofizitis stopnje 2 (asimptomatski)	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Lahko se znova začne po nadzorovanem hormonskem nadomestnem zdravljenju.
	Hipofizitis stopnje 2 (simptomatski, npr. glavoboli, motnje vida)	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Lahko se znova začne po nadzorovanem hormonskem nadomestnem zdravljenju, če je to indicirano in če je ukinitiv steroidov zaključena.
	Hipofizitis stopnje 3 ali 4 (simptomatski)	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1. Trajno prekiniti zdravljenje, če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ne pride do izboljšanja stanja ali če v 12 tednih po začetku zdravljenja s steroidi ni mogoče zmanjšati prednizona na manj kot 10 mg/dan (ali enakovredno količino).
Nefritis z ledvično disfunkcijo	Povečanje kreatinina v krvi stopnje 2	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1.
	Povečanje kreatinina v krvi stopnje 3 ali 4	Trajno prenehati zdravljenje. ^b

Neželeni učinek	Resnost ^a	Prilagoditev odmerka
Neželeni učinki na kožo	Stopnja 3 ali sum na SJS ali sum na TEN	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0-1.
	Trajno, stopnja 2 (≥ 2 tedna)	
	Stopnja 4 ali potrjen SJS ali potrjen TEN,	Trajno prenehati zdravljenje.
Miokarditis	Potrjen stopnja 2, 3 ali 4	Trajno prenehati zdravljenje.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki (vključno z miozitisom, encefalitisom, demielinizacijsko nevropatijo, Guillain-Barréjevim sindromom, sarkoidozo, avtoimunske hemolitične anemije, pankreatitisa, uveitisa, diabetične ketoacidoze, artralgijske)	Stopnja 3	Zadržati, dokler neželeni učinki ne dosežejo stopnje 0–1.
	Stopnja 4	Trajno prenehati zdravljenje.
Trajni imunsko pogojeni neželeni učinki, stopnje 2 ali 3 (razen endokrinopatij)	Stopnja 2 ali 3 (≥ 12 tednov po zadnjem odmerku) Ponavljajoča se stopnja 3 ali 4 Ponavljajoči se pnevmonitis stopnje 2	Trajno prenehati zdravljenje.
Z infuzijo povezani neželeni učinki	Stopnja 1	Prekiniti ali upočasniti hitrost infuzije.
	Stopnja 2	Prvi pojav: Če simptomi izzvenijo v eni uri, infuzijo prekinite in jo nadaljujte s 50 % prvotne hitrosti infundiranja. Nadaljnje pojavitve po priporočeni profilaksi: trajno prenehati z uporabo.
	Stopnja 3	Trajno prenehati zdravljenje. Če se bolnik hitro odzove na simptomatsko zdravljenje in/ali kratko prekinitev infuzije, ni treba trajno prekiniti zdravljenja z retifanlimabom.
	Stopnja 4	Trajno prenehati zdravljenje.

AST = aspartatna aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; ULN = zgornja meja normale; TB = skupni bilirubin; SJS = Stevens-Johnsonov sindrom; TEN = toksična epidermalna nekroliza.

^a Toksičnost je bila ocenjena po skupnih terminoloških merilih za vrednotenje neželenih učinkov Zveznega inštituta za raka – National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTCAE) v5.

^b Trajno prekiniti zdravljenje le, če je retifanlimab neposredno povezan z ledvično toksičnostjo.

Kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo ZYNYZ, morajo biti seznanjeni s kartico za bolnika, na kateri je pojasnjeno, kaj storiti, če se pojavi kateri koli simptom imunsko pogojenih neželenih učinkov, in o teh obvestiti tudi bolnike. Kartico za bolnika bo prejel vsak bolnik, ki se zdravi z retifanlimabom.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni dovolj podatkov. Prav tako ni podatkov za bolnike s končno stopnjo ledvične bolezni, zato ni mogoče podati priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s zmerno jetrno okvaro ni dovolj podatkov. Prav tako ni podatkov za bolnike s hudo jetrno okvaro, zato ni mogoče podati priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo retifanlimab ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, s karcinomom Merklvih celic.

Način uporabe

Zdravilo ZYNYZ je namenjeno za intravensko uporabo. Treba ga je razredčiti in ga dajati v intravenski infuziji, ki naj traja 30 minut.

Zdravila ZYNYZ se ne sme dajati v obliki intravenske potisne (hitre) ali bolusne injekcije.

Zdravilo ZYNYZ se lahko daje samo po intravenski liniji, ki vsebuje sterilen zaporedno vezan linijski ali končni filter iz apirogenega polietersulfona, poliviniliden fluorida ali celuloznega acetata, ki veže nizkomolekularne beljakovine, gostote 0,2 mikrona do 5 mikronov ali vgrajeni ali dodani filter s 15-mikronsko mrežico. Drugih zdravil se ne sme sočasno dajati po isti infuzijski liniji.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko hudi ali smrtni, se lahko pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z retifanlimabom. Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo v katerem koli organu ali tkivu in lahko prizadenejo več telesnih sistemov hkrati. Medtem ko se imunsko pogojeni neželeni učinki običajno pojavijo med zdravljenjem, pa se simptomi lahko pokažejo tudi po prekinitvi zdravljenja. Pomembni imunsko pogojeni neželeni učinki, navedeni v tem poglavju, ne vključujejo vseh možnih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Za varno uporabo retifanlimaba je bistvenega pomena zgodnje prepoznavanje in zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Bolnike je treba spremljati glede simptomov in znakov imunsko pogojenih neželenih učinkov. Na začetku zdravljenja in občasno med zdravljenjem je treba opraviti kemijske preiskave krvi, vključno z jetrnimi testi in testi delovanja ščitnice. Pri domnevnih imunsko pogojenih neželenih učinkih, je treba zagotoviti ustrezno oceno, vključno s posvetovanjem s specialisti, da se potrdi etiologija ali izključijo drugi vzroki.

Glede na resnost neželenega učinka je treba zdravljenje z retifanlimabom prekiniti ali trajno prekiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovredno zdravilo) ali drugo ustrezno zdravljenje. Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 je treba začeti zmanjševati kortikosteroide in nadaljevati vsaj en mesec (glejte Preglednico 1).

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenem pnevmonitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati za pojav znakov in simptomov pnevmonitisa. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti druge vzroke. Bolnike je treba zdraviti s prilagojenimi odmerki retifanlimaba in kortikosteroidi (glejte Preglednico 1).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenem kolitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome kolitisa ter jih zdraviti s prilagojenimi odmerki retifanlimaba, antidiaroiiki in kortikosteroidi (glejte Preglednico 1).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenem hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba pred zdravljenjem in občasno med njim spremljati pojav nenormalnih jetrnih testov, kot je navedeno na podlagi klinične ocene, ter jih zdraviti s prilagojenimi odmerki retifanlimaba in kortikosteroidi (glejte Preglednico 1). Pri hepatitisu stopnje 1 je treba spremljanje jetrnih testov zvečati na dvakrat tedensko, dokler se vrednosti jetrnih testov ne vrnejo na izhodiščno raven.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, adrenalno insuficienco, hipofizitisom in diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba pred zdravljenjem in občasno med njim spremljati pojav nenormalnih testov delovanja ščitnice in kortizola, kot je navedeno na podlagi simptomov in/ali padca ščitnico stimulirajočega hormona.

Hipotiroidizem in hipertiroidizem

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenem hipotiroidizmu in hipertiroidizmu (vključno s tiroiditisom). Imunsko pogojena hipotiroidizem in hipertiroidizem (vključno s tiroiditisom) je treba zdraviti s prilagoditvijo odmerka retifanlimaba, kot je priporočeno v Preglednici 1.

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so opazili imunsko pogojen hipofizitis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome hipofizitisa ter jih zdraviti s prilagojenimi odmerki retifanlimaba, kortikosteroidi in hormonskim nadomestkom, kot je klinično indicirano (glejte Preglednico 1).

Adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojeni adrenalni insuficienci. Pri bolnikih je treba spremljati klinične znake in simptome pojava adrenalne insuficience ter jih zdraviti s kortikosteroidi in nadomestnimi hormoni, če je to klinično indicirano (glejte Preglednico 1).

Diabetes mellitus tipa 1

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci PD-1, so opazili imunsko pogojen diabetes mellitus tipa 1 (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati hiperglikemijo ter znake in simptome sladkorne bolezni, kot je navedeno na podlagi klinične ocene, in jih zdraviti s peroralnimi antihiperglikemiki ali inzulinom ter prilagoditvijo odmerka zdravljenja z retifanlimabom (glejte Preglednico 1).

Imunsko pogojeni nefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenem nefritisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati spremembe v delovanju ledvic in jih zdraviti s prilagoditvijo odmerka zdravljenja z retifanlimabom in kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Pri bolnikih, ki so prejeli retifanlimab, so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, kot je toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma. Bolnike je treba spremljati za pojav znakov in simptomov neželenih učinkov na kožo. Imunsko pogojene neželene učinke na kožo je treba zdraviti po priporočilih iz Preglednice 1.

Kadar se razmišlja o uporabi retifanlimaba pri bolniku, pri katerem se je pri predhodnem zdravljenju z drugimi zaviralci kontrolnih točk pojavil hud ali življenjsko nevaren neželeni učinek na kožo, je potrebna previdnost.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se v kliničnih študijah zdravili z retifanlimabom, so poročali o klinično pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkih, vključno z uveitisom, artritisom, miozitisom, demielinizacijsko polinevropatijo (npr. Guillain-Barréjev sindrom), pankreatitisom in miokarditisom (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome imunsko pogojenih neželenih učinkov in jih zdraviti s prilagoditvijo odmerka zdravljenja z retifanlimabom, kot je opisano v poglavju 4.2.

Z infuzijo povezani neželeni učinki

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah lahko tudi retifanlimab povzroči z infuzijo povezane neželene učinke, od katerih so lahko nekatere hude. Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome pojava z infuzijo povezanih neželenih učinkov. Zdravljenje z retifanlimabom je treba prekiniti ali upočasniti hitrost infuzije ali zdravljenje trajno prekiniti glede na resnost reakcije in odziv na zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti klinično pomembne reakcije na infuzije terapevtskih beljakovin, je treba razmisliti o premedikaciji z antipiretikom in/ali antihistaminikom (glejte poglavje 4.8).

S presadkom povezani neželeni učinki

Zavrnitev presadka čvrstega organa

O zavrnitvi presadka čvrstega organa so poročali po začetku trženja zdravila pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci PD-1. Zdravljenje z retifanlimabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presajenih čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba upoštevati koristi zdravljenja z retifanlimabom v primerjavi s tveganjem za morebitno zavrnitev organa.

Zapleti alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT, haematopoietic stem cell transplant)

Smrtni in drugi resni zapleti se lahko pojavijo pri bolnikih, ki prejmejo alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT) pred zdravljenjem s protitelesom, ki zavira prijemališče PD-1/PD-L1, ali po zdravljenju. Zapleti, povezani s presadkom, vključujejo hiperakutno bolezen presadka proti gostitelju (GvHD), akutno GvHD, kronično GvHD, jetrno venookluzivno bolezen po kondicioniranju z zmanjšano intenzivnostjo in vročinski sindrom, ki zahteva steroidno zdravljenje (brez ugotovljenega infekcijskega vzroka). Ti zapleti se lahko pojavijo kljub vmesnemu zdravljenju med blokado prijemališča PD-1/PD-L1 in alogenično HSCT. Bolnike je treba pozorno spremljati za pojav zapletov v zvezi s presadkom in morda bo potrebno takojšnje ukrepanje. Razmislite o koristih in

tveganjih zdravljenja s protitelesom, ki zavira prijemašče PD-1/PD-L1, pred alogenično HSCT ali po njej.

Bolniki, izključeni iz kliničnega programa

Iz kliničnega programa so bili izključeni bolniki z naslednjim statusom: izhodiščna ocena učinkovitosti po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ; simptomatske metastaze v osrednjem živčevju; predhodna imunoterapija ali avtoimunska bolezen, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje z imunosupresivi; anamneza drugih malignih bolezni v zadnjih 3 letih; presaditev organa ali aktivna okužba s hepatitisom. Izključeni so bili tudi bolniki z nenadzorovano okužbo s HIV (število CD4+ < 300 celic/ μ l, bolniki z zaznavno količino virusa, ali bolniki, ki niso prejeli visoko aktivnega protiretrovirusnega zdravljenja).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z retifanlimabom ni bilo izvedenih nobenih uradnih farmakokinetičnih študij o medsebojnem delovanju zdravil. Ker se retifanlimab iz obtoka izloči s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih interakcij med zdravili.

Pred uvedbo zdravljenja z retifanlimabom se je zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost retifanlimaba treba izogibati uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov, razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila). Po uvedbi zdravljenja z retifanlimabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Retifanlimab naj ne bi imel vloge žrtve ali storilca v interakcijah med zdravili, ki vključujejo prenašalce ali encime CYP.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z retifanlimabom in vsaj štiri mesece po zadnjem odmerku retifanlimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi retifanlimaba pri nosečnicah ni. Študije ocene vpliva na razmnoževanje pri živalih z retifanlimabom niso bile izvedene. Študije na živalih so pokazale, da lahko zavrtje poti PD-1/PD-L1 povzroči povečano tveganje za imunsko posredovano zavrnitev razvijajočega se ploda s posledično smrtjo ploda. Če se da nosečnici, lahko retifanlimab glede na mehanizem delovanja škoduje plodu. Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placentarno bariero, zato obstaja možnost, da retifanlimab lahko preide z matere na razvijajoči se plod. Zdravila ZYNYZ ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se retifanlimab izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju retifanlimaba v živalsko mleko.

Znano je, da se humani imunoglobulini v prvih dneh po rojstvu izločajo v materino mleko, kar se kmalu zatem zmanjša na nizke koncentracije; zato v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenčka, hranjenega z materinim mlekom. Za to posebno obdobje se je treba odločiti med prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z retifanlimabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Po tem bi lahko retifanlimab uporabljali med dojenjem, če bi bilo to klinično potrebno.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih retifanlimaba na plodnost ni na voljo. Študije razmnoževanja na živalih za oceno vpliva retifanlimaba na plodnost niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ZYNYZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler se ne prepričajo, da retifanlimab nanje nima negativnega vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi retifanlimaba so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki. Večina teh, vključno s hudimi reakcijami, je izzvenela po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi retifanlimaba (glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj).

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost (35,4 %), izpuščaj (18,8 %), diareja (18,6 %), anemija (16,2 %), pruritus (15,9 %), artralgiya (13,3 %), zaprtje (13,3 %), slabost (13,3 %), pireksija (13,1 %) in zmanjšanje apetita (12,6 %). Neželeni učinki so bili resni pri 11,7 % bolnikov; večina resnih neželenih učinkov so bili imunsko pogojeni neželeni učinki.

Zdravljenje z zdravilom ZYNYZ je bilo trajno prekinjeno zaradi neželenih učinkov pri 8 % bolnikov; večinoma je šlo za dogodke v zvezi z imunsko pogojenimi neželenimi učinki.

Seznam neželenih učinkov

Varnost retifanlimaba je bila ocenjena pri 452 bolnikih z napredujimi solidnimi malignomi, ki so prejeli priporočeni odmerek 500 mg vsake 4 tedne, vključno s 107 bolniki z metastatskim ali recidivnim lokalno napredujimi MCC. Mediano trajanja zdravljenja je bilo 5,4 meseca (razpon od 1 dneva do 27 mesecev). V nadaljevanju navedene pogostnosti temeljijo na vseh sporočenih neželenih učinkih zdravil, ne glede na oceno vzročnosti, ki jo je podal preiskovalec.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z retifanlimabom (N = 452)

Razredi organskih sistemov	Navedba pogostnosti vseh stopenj	Pogostnost stopenj 3-4
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti anemija ^a	Pogosti anemija ^a
Bolezni endokrinega sistema	Pogosti hipotiroidizem hipertiroidizem Občasni adrenalna insuficienca tiroiditis ^b hipofizitis diabetes mellitus tipa 1 ^c	Občasni adrenalna insuficienca hipofizitis diabetes mellitus tipa 1 ^c
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti zmanjšan apetit	Občasni zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	Pogosti parestezija Občasni polinevropatija ^d radikulopatija paraliza glasilk	Občasni polinevropatija ^d radikulopatija
Očesne bolezni	Občasni uveitis ^e keratitis	Občasni uveitis ^e
Srčne bolezni	Občasni perikarditis miokarditis	Občasni miokarditis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti pnevmonitis ^f	Občasni pnevmonitis ^f
Bolezni prebavil	Zelo pogosti diareja navzea zaprtje Pogosti kolitis ^g Občasni pankreatitis	Občasni diareja pankreatitis kolitis ^g
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti poškodba jetrnih celic hepatitis ^h Občasni hiperbilirubinemija kolangitis	Občasni hepatitis ^h poškodba jetrnih celic kolangitis hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti izpuščaj ⁱ pruritus	Pogosti izpuščaj ⁱ

Razredi organskih sistemov	Navedba pogostnosti vseh stopenj	Pogostnost stopenj 3-4
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti artralgiya Občasni artritis ^j miozitis eozinofilni fasciitis revmatična polimialgiya	Občasni artralgiya artritis ^j miozitis eozinofilni fasciitis
Bolezni sečil	Pogosti akutna poškodba ledvic ledvična odpoved Občasni tubulointersticijski nefritis	Občasni akutna poškodba ledvic tubulointersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti utrujenost ^k pireksija	Pogosti utrujenost ^k Občasni pireksija
Preiskave	Pogosti zvišane vrednosti transaminaz ^l zvišane vrednosti kreatinina v krvi zvišane vrednosti amilaze zvišane vrednosti lipaze zvišane vrednosti bilirubina v krvi zvišane vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona v krvi Občasni znižane vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona v krvi	Pogosti zvišane vrednosti transaminaz ^l Občasni zvišanje vrednosti bilirubina v krvi zvišane vrednosti lipaze zvišanje vrednosti kreatinina v krvi zvišane vrednosti amilaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti z infuzijo povezani neželeni učinki ^m	Občasni z infuzijo povezani neželeni učinki ^m

^a vključuje anemijo, anemijo zaradi pomanjkanja železa, anemijo zaradi malignih bolezni in anemijo zaradi pomanjkanja vitamina B12

^b vključuje tiroiditis in avtoimunski tiroiditis

^c vključuje diabetično ketoacidozo

^d vključuje polinevropatijo in demielinizacijsko polinevropatijo

^e vključuje uveitis in iritis

^f vključuje pnevmonitis, intersticijsko bolezen pljuč, organizirajočo pljučnico in infiltracijo pljuč

^g vključuje kolitis in imunsko pogojen enterokolitis

^h vključuje hepatitis in avtoimunski hepatitis

ⁱ vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, dermatitis, psoriazo, makulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, lihenoidno keratozo, pustulozni izpuščaj, bulozni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, toksično epidermalno nekrolizo in toksično kožno erupcijo

^j vključuje artritis in poliartritis

^k vključuje astenijo in utrujenost

^l vključuje zvišane vrednosti transaminaz, zvišano vrednost alanin aminotransferaze in zvišano vrednost aspartat aminotransferaze

^m vključuje preobčutljivost na zdravila in reakcijo, z infuzijo povezane neželene učinke

Opis izbranih neželenih učinkov

Izbrani neželeni učinki, opisani v nadaljevanju, temeljijo na varnosti retifanlimaba v združeni populaciji 452 bolnikov z napredovalimi solidnimi malignomi, vključno z bolniki z metastatskim ali recidivnim lokalno napredovalim MCC. Smernice za obvladovanje teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni neželeni učinki (glejte poglavje 4.4)

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Imunsko pogojeni pnevmonitis se je pojavil pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 1,3 % bolnikov s stopnjo 2, 0,9 % bolnikov s stopnjo 3 in 0,2 % bolnikov s stopnjo 5. Mediani čas do pojava pnevmonitisa je bil 100 dni (z razponom od 43 do 673 dni). Zaradi pnevmonitisa je retifanlimab prenehalo jemati 0,2 % bolnikov. Med bolniki s pnevmonitisom jih je 71,4 % prejelo sistemske kortikosteroide. Pnevmonitis je izzvenel pri 78,6 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 37 dni (razpon od 9 do 104 dni).

Imunsko pogojeni kolitis

Imunsko pogojeni kolitis se je pojavil pri 2,7 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 1,1 % bolnikov s stopnjo 2, 0,4 % bolnikov s stopnjo 3 in 0,2 % bolnikov s stopnjo 4. Mediani čas do pojava kolitisa je bil 165,5 dneva (z razponom od 11 do 749 dni). Zaradi kolitisa je retifanlimab prenehalo jemati 0,9 % bolnikov. Med bolniki s kolitisom jih je 75 % prejelo sistemske kortikosteroide, 8,3 % pa še en imunosupresiv (infliksimab). Kolitis je izzvenel pri 66,7 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 83,5 dneva (razpon od 15 do 675 dni).

Imunsko pogojen nefritis

Imunsko pogojeni nefritis se je pojavil pri 2 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 0,4 % bolnikov s stopnjo 2, 1,1 % bolnikov s stopnjo 3 in 0,4 % bolnikov s stopnjo 4. Mediani čas do pojava nefritisa je bil 176 dni (z razponom od 15 do 515 dni). Zaradi nefritisa je retifanlimab prenehalo jemati 1,1 % bolnikov. Med bolniki s pnevmonitisom jih je 66,7 % prejelo sistemske kortikosteroide. Nefritis je izzvenel pri 44,4 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 22,5 dneva (razpon od 9 do 136 dni).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Hipotiroidizem se je pojavil pri 10,2 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 4,9 % bolnikov s stopnjo 2. Mediani čas do pojava hipotiroidizma je bil 88 dni (z razponom od 1 do 505 dni). Zaradi nobenega od teh dogodkov ni bilo treba prenehati z zdravljenjem z retifanlimabom. Hipotiroidizem je izzvenel pri 32,6 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 56 dni (razpon od 2 do 224 dni).

Hipertiroidizem se je pojavil pri 5,8 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 2,7 % bolnikov s stopnjo 2. Mediani čas do pojava hipertiroidizma je bil 55,5 dneva (z razponom od 8 do 575 dni). Zaradi nobenega od teh dogodkov ni bilo treba prenehati z zdravljenjem z retifanlimabom. Hipertiroidizem je izzvenel pri 61,5 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 74 dni (razpon od 15 do 295 dni).

Hipofizitis se je pojavil pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 0,4 % bolnikov s stopnjo 2 in 0,2 % bolnikov s stopnjo 3. Mediani čas do pojava hipofizitisa je bil 308 dni (z razponom od 266 do 377 dni). Zaradi hipofizitisa je retifanlimab prenehalo jemati 0,2 % bolnikov. Hipofizitis je izzvenel pri 33,3 % bolnikov, pri čemer je bil čas do izzvenenja 6 dni.

Adrenalna insuficienca se je pojavila pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 0,4 % bolnikov s stopnjo 2 in 0,4 % bolnikov s stopnjo 3. Mediani čas do pojava adrenalne insuficience je bil 220,5 dneva (z razponom od 146 do 275 dni). Zaradi nobenega od teh dogodkov ni bilo treba prenehati z zdravljenjem z retifanlimabom. Adrenalna insuficienca je izzvenela pri 25 % bolnikov, pri čemer je bil čas do izzvenenja 12 dni.

Diabetes mellitus tipa 1, ki se kaže kot diabetična ketoacidoza (stopnja 3), se je pojavila pri 0,2 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab. Čas do pojava diabetične ketoacidoze je bil 284 dni. Dogodek ni povzročil prekinitve zdravljenja z retifanlimabom in je izzvenel v 6 dneh.

Imunsko pogojeni hepatitis

Imunsko pogojeni hepatitis se je pojavil pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 0,9 % bolnikov s stopnjo 2, 2,4 % bolnikov s stopnjo 3 in 0,2 % bolnikov s stopnjo 4. Mediani čas do pojava hepatitisa je bil 70,5 dneva (z razponom od 8 do 580 dni). Zaradi hepatitisa je retifanlimab prenehalo jemati 1,5 % bolnikov. Med bolniki s hepatitisom jih je 81,3 % prejelo sistemske kortikosteroide, 6,3 % bolnikov pa še en imunosupresiv (mofetilmikofenolat). Hepatitis je izzvenel pri 56,3 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 22 dni (razpon od 6 do 104 dni).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo so se pojavili pri 9,5 % bolnikov, ki so prejeli retifanlimab, od tega pri 8 % bolnikov s stopnjo 2, 1,1 % bolnikov s stopnjo 3 in 0,2 % bolnikov s stopnjo 4. Mediani čas do pojava kožnih reakcij je bil 86 dni (razpon od 2 do 589 dni). Zaradi kožnih reakcij je retifanlimab prenehalo jemati 0,7 % bolnikov. Med bolniki s kožnimi reakcijami jih je 32,6 % prejelo sistemske kortikosteroide. Neželeni učinki na kožo so izzveneli pri 72,1 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do izzvenenja 37 dni (razpon od 3 do 470 dni).

Z infuzijo povezani neželeni učinki

Z infuzijo povezani neželeni učinki so se pojavili pri 6,2 % bolnikov, od tega pri 2,2 % bolnikov s stopnjo 2 in 0,4 % bolnikov s stopnjo 3. Zaradi z infuzijo povezanih neželenih učinkov je retifanlimab prenehalo jemati 0,4 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike pozorno spremljati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, zaviralci PD-1/PD-L1 (protein za programirano celično smrt 1/ligand za programirano celično smrt 1). Oznaka ATC: L01FF10

Mehanizem delovanja

Retifanlimab je monoklonsko protitelo imunoglobulin G4 (IgG4), ki se veže na receptor za programirano smrt-1 (PD-1) in blokira njegovo interakcijo z ligandoma PD-L1 in PD-L2. Povezava PD-1 z ligandoma PD-L1 in PD-L2, ki ju izražajo celice, ki predstavljajo antigene, in ju lahko izražajo tumorske celice in/ali druge celice v tumorskem mikrookolju, povzroči zaviranje delovanja celic T, kot so proliferacija, izločanje citokinov in citotoksično delovanje. Retifanlimab se veže na receptor PD-1, blokira interakcijo z ligandoma PD-L1 in PD-L2 ter poveča aktivnost celic T.

Farmakodinamični učinki

Imunogenost

Redko so bila odkrita z zdravljenjem povzročena protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost retifanlimaba so preučevali v študiji POD1UM-201, odprti večregionalni študiji z enim krakom, v katero so bili vključeni bolniki z metastatskim ali recidivnim lokalno napredovalim MCC, ki niso prejeli predhodnega sistemskega zdravljenja za svojo napredovalo bolezen. Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, bolniki s hudo jetrno ali ledvično okvaro, klinično pomembno srčno boleznijo, anamnezo presaditve organa ali z izhodiščno oceno učinkovitosti po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 niso bili primerni za sodelovanje v študiji. Primerni za sodelovanje v študiji so bili bolniki, ki so bili HIV-pozitivni, bolniki z nezaznavno količino virusa, številom CD4+ ≥ 300 celic/mikroliter in so prejeli protiretrovirusno zdravljenje.

Bolniki so prejeli retifanlimab 500 mg vsake 4 tedne do napredovanja boleznii ali pojava nesprejemljive toksičnosti največ 2 leti. V prvem letu zdravljenja so učinkovitost ocenjevali vsakih 8 tednov, nato pa vsakih 12 tednov. Glavno merilo učinkovitosti, tj. stopnjo potrjenega objektivnega odziva in trajanje odziva, je ocenil neodvisni osrednji pregledovalni odbor v skladu z Merili za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) v1.1. Vse tekoče odzive so spremljali najmanj 12 mesecev.

Učinkovitost so ugotavljali pri 101 bolniku. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 71,1 leta (razpon od 38 do 90 let), pri čemer je bilo 39 (39 %) bolnikov starih 75 let ali več; 67,3 % bolnikov je bilo moških, vsi razen enega so bili belci, funkcionalno stanje po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group pa je bilo 0 (73,3 %) ali 1 (26,7 %). 37 % bolnikov je prejelo predhodno radioterapijo, 68,3 % pa je bilo predhodno operiranih. 90 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen. En bolnik je bil HIV-pozitiven. Večina testiranih vzorcev tumorjev (72,3 %) je bila pozitivna na poliomavirus Merklovih celic (MCPyV).

Rezultati učinkovitosti so prikazani v Preglednici 3. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 10,3 meseca (razpon od 1 dneva do 24,8 meseca).

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti v študiji POD1UM-201 pri bolnikih z metastatskim ali recidivnim lokalno napredovalim MCC

Končna točka	ZYNYZ (N = 101)
Stopnja objektivnega odziva	
Stopnja objektivnega odziva (95-% IZ)	53,5 % (43,3, 63,5)
Popoln odziv	16,8 %
Delni odziv	36,6 %
Trajanje odziva	
Mediano trajanje v mesecih (95-% IZ)	25,3 (14,2, NE)
Najmanj, največ (mesece)	1,1, 38,7+

IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče ovrednotiti; + označuje tekoči odziv.

Mediano trajanje spremljanja: 17,6 meseca (razpon od 1,1 do 38,7 meseca).

Učinkovitost in status PD-L1/MCPyV

Klinična aktivnost je bila opažena neglede na status PD-L1 ali MCPyV. V Preglednici 4 so povzete stopnje objektivnega odziva glede na ekspresijo tumorja PD-L1 in statusa MCPyV pri kemoterapevtsko nezdravljenih bolnikih z MCC z osrednjimi rezultati bioloških označevalcev v študiji POD1UM-201.

Preglednica 4: Objektivna stopnja odziva glede na ekspresijo tumorja PD-L1 in statusa MCPyV

	ZYNYZ Objektivne stopnje odziva (95-% IZ) N = 101
Ekspresija tumorja PD-L1^a pri mejni vrednosti ≥ 1 %	
Pozitivni (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
Negativni ali manjkajoči (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
Status MCPyV	
Pozitivni (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
Negativni, nejaseni ali manjkajoči (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = poliomavirus Merklovih celic.

^a Ekspresija tumorja PD-L1 je bila določena z IHC z interpretacijo kombinirane pozitivne ocene (CPS).

Starejši

Od 101 bolnika, zdravljenega z retifanlimabom v populaciji z učinkovitostim zdravljenjem, je bilo 76,2 % (77/101) starih 65 let ali več, 38,6 % (39/101) pa je bilo starih 75 let ali več. Objektivne stopnje odziva v teh starostnih skupinah so bile 55,8 % (95-% IZ: 44,1; 67,2) oz. 48,7 % (95-% IZ: 32,4; 65,2).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ZYNYZ za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju MCC. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika (FK) retifanlimaba je bila opisana s populacijsko farmakokinetično analizo s podatki o koncentraciji, zbranimi pri 634 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so prejeli odmerke retifanlimaba 1, 3, 10 mg/kg vsaka 2 tedna, 375 mg vsake 3 tedne ali 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg in 750 mg vsake 4 tedne. Vrednost AUC je bila v preučevanem območju odmerkov sorazmerna z odmerkom. Geometrična sredina (CV %) maksimalne koncentracije C_{max} in kopičenje v območju pod krivuljo AUC v stacionarnem stanju za priporočeni odmerek 500 mg vsake 4 tedne je bila 193 mg/l (24,1 %) in 2190 dni*mg/l (32,4 %).

Porazdelitev

Geometrična sredina (CV %) za volumen porazdelitve v stacionarnem stanju je 6,1 l (20,2 %).

Biotransformacija

Presnovna pot retifanlimaba ni bila opredeljena. Retifanlimab naj bi se kataboliziral s procesi razgradnje beljakovin.

Izločanje

V populacijskih farmakokinetičnih analizah je bila ocenjena geometrična sredina (CV %) očistka 0,314 l/dan (36 %), brez upoštevanja časovno-spremenljivega dela očistka, z razpolovno dobo 14,6 dneva (31,5 %) oziroma 18,7 dneva (28,7 %) po prvem odmerku in v stacionarnem stanju.

Posebne populacije

Ni pričakovati, da bi naslednji dejavniki klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko retifanlimaba: starost (razpon: od 18 do 94 let), telesna masa (od 35 do 133 kg), spol, rasa ali tumorsko breme.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na očistek retifanlimaba je bil ocenjen s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago (n = 277) ali zmerno (n = 142) ledvično okvaro (eGFR med 89 in 30 ml/min/1,73 m²; n = 419) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR

≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 200). Pri očišču retifanlimaba niso opazili klinično pomembnih razlik. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (n = 4, najnižja eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²) so podatki omejeni. Pri bolnikih z ledvično boleznijo v končnem stadiju uporabe retifanlimaba niso preučevali.

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na očišček retifanlimaba je bil ocenjen s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago (n = 78; TB > ULN do 1,5 ULN ali AST > ULN) jetrno okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (n = 555; TB in AST \leq ULN). Pri očišču retifanlimaba niso opazili klinično pomembnih razlik. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (n = 1; TB med 1,5- in 3,0-kratnikom ULN in katero koli AST) so podatki omejeni. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (TB med 3,0- in 10-kratnikom ULN in katero koli AST) uporabe retifanlimaba niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah pri opicah, ki so trajale do 13 tednov, pri dovolj veliki izpostavljenosti v primerjavi s klinično izpostavljenostjo pri priporočenem odmerku 500 mg retifanlimaba vsake 4 tedne, niso opazili nobenih toksikološko pomembnih ugotovitev.

Študije za oceno potenciala rakotvornosti ali genotoksičnosti zaradi uporabe retifanlimaba niso bile izvedene.

Študije ocene vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih z retifanlimabom niso bile izvedene. Osrednja funkcija poti PD-1/PD-L1 je ohranjanje nosečnosti z vzdrževanjem materine imunske tolerance za plod. Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje signalne poti PD-L1 poruši toleranco za plod in poveča možnost za izgubo ploda. Zato potencialna tveganja pri dajanju retifanlimaba med nosečnostjo vključujejo povečano stopnjo pojava splava ali rojstva mrtvega ploda. Kot je navedeno v literaturi, pri potomcih teh živali ni bilo malformacij, povezanih z zavrtjem signalne poti PD-1/PD-L1; vendar so se pri miših z izklopom PD-1 in PD-L1 pojavile imunske pogojene bolezni. Glede na mehanizem delovanja lahko izpostavljenost ploda retifanlimabu poveča tveganje za razvoj imunske pogojene bolezni ali spremembo normalnega imunskega odziva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev acetat trihidrat (za uravnavanje pH) (E262)

Ocetna kislina, koncentrirana (E260)

Saharoza

Polisorbat 80 (E433)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili in/ali razredčili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Drugih zdravil se ne sme sočasno dajati po isti infuzijski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Po redčenju

Kemijska in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za največ 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in 8 ur pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba izdelek uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume s prevleko FluroTec, aluminijastim tesnilom in plastično zaporko, ki vsebuje 20 ml koncentrata.

Škatla z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava in uporaba

- Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Retifanlimab je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali v njej opazite kakršne koli delce, vialo zavržite.
- Vialo ne stresajte.
- Iz vialo povlecite 20 ml (500 mg) koncentrata retifanlimaba in ga prenesite v intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino glukoze za injekcije 50 mg/ml (5 %), da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Uporabite infuzijske vrečke iz polivinilklorida (PVC) in di-2-etilheksil ftalata (DEHP), kopolimera poliolefina, poliolefina s poliamidom ali etilenvinilacetata.
- Razredčeno raztopino zmešajte z rahlim obračanjem. Infuzijske vrečke ne stresajte.
- Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, sta bila kemična in fizikalna stabilnost za uporabo dokazani:
 - 8 ur pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) (vključno s časom infundiranja).
 - ALI
 - 24 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Če je raztopina shranjena v hladilniku, počakajte, da pred dajanjem doseže sobno temperaturo. Razredčeno raztopino je treba uporabiti v 4 urah (vključno s časom infundiranja) po tem, ko jo vzamete iz hladilnika. Ne zamrzujte.
- Če je razredčena raztopina spremenjene barve ali vsebuje tuje delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev, jo zavržite.
- Raztopino retifanlimaba dajte z intravensko infuzijo v času 30 minut po liniji, ki vsebuje sterilno zaporedno vezan linijski ali končni filter iz apirogenega polietersulfona, poliviniliden fluorida ali celuloznega acetata, ki veže nizkomolekularne beljakovine, gostote 0,2 mikrona do 5 mikronov, ali vgrajeni ali dodani filter s 15-mikronsko mrežico.
- Drugih zdravil ne smete infundirati sočasno preko iste intravenske linije.

Odstranjevanje

- Retifanlimab je namenjen samo za enkratno uporabo; neuporabljeni del, ki ostane v viali, zavržite.
- Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1800/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred začetkom prodaje zdravila ZYNYZ v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet (MAH) s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zmanjšati tveganje za pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov in optimizirati razmerje med tveganjem ter koristjo zdravila ZYNYZ. Namen tega orodja je zagotoviti, da ima bolnik ves čas na voljo informacije o zdravljenju z zdravilom ZYNYZ in pomembnih tveganjih za pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov ter da se lahko po potrebi obrne na zadevne zdravstvene delavce. Informacije na kartici za bolnika se osredotočajo na znake in simptome imunsko pogojenih neželenih učinkov ter na najboljše ukrepe, ki jih morata sprejeti bolnik in ustrezni zdravstveni delavec.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo ZYNYZ, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predpisovali zdravilo ZYNYZ, dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva ali da jim je to gradivo na voljo:

- Navodilo za uporabo
- Kartica za bolnika

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadarkoli zdravijo bolnika, tudi v nujnih stanjih, da bolnik uporablja zdravilo ZYNYZ.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom ZYNYZ poveča tveganje za pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov.
- Znake ali simptome varnostnih tveganj in navodilo, kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravljenje z zdravilom ZYNYZ.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ZYNYZ 500 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje
retifanlimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg retifanlimaba (25 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: E262, E260, saharoza, E433, voda za injekcije
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
500 mg/20 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčitvi.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1800/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZYNYZ 500 mg, sterilni koncentrat
retifanlimab
IV uporaba po razredčitvi

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZYNYZ 500 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje retifanlimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejema zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izdal kartico bolnika. To kartico imejte med zdravljenjem z zdravilom ZYNYZ obvezno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZYNYZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ZYNYZ
3. Kako se daje zdravilo ZYNYZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYNYZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ZYNYZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ZYNYZ vsebuje učinkovino retifanlimab, monoklonsko protitelo (beljakovina, ki prepozna določeno ciljno snov v telesu in se nanjo pritrudi). Zdravilo ZYNYZ pomaga vašemu imunskemu sistemu v boju proti raku.

Zdravilo ZYNYZ se uporablja pri odraslih za zdravljenje **karcinoma Merklvih celic**, redke vrste **kožnega raka**. Zdravilo se da, kadar se rak razširi ali vrne in ga ni mogoče zdraviti s kirurškim posegom ali obsevanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ZYNYZ

Zdravila ZYNYZ ne smete dobiti, če ste

- alergični na retifanlimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam bodo dali zdravilo ZYNYZ, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate bolezen, pri kateri imunski sistem napade svoje lastne celice;
- ste imeli presaditev čvrstega organa ali presaditev kostnega mozga (matičnih celic), pri kateri so bile uporabljene matične celice darovalca;
- imate težave s pljuči ali dihanjem;
- imate težave z jetri ali ledvicami;
- imate sladkorno bolezen.

Če imate med zdravljenjem katerega od naslednjih simptomov ali če se ti poslabšajo, **o tem takoj obvestite zdravnika:**

- **vnetje pljuč** (pnevmonitis), kot so težave z dihanjem, bolečine v prsih ali nov pojav kašlja ali poslabšan kašelj.
- **vnetje črevesja** (kolitis), kot so pogosta driska, pogosto s krvjo in/ali sluzjo, pogostejše iztrebljanje kot običajno, krvavo, črno ali smolnato blato ter huda bolečina ali občutljivost v trebuhu.
- **vnetje jeter**. Simptomi so slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, izguba apetita, bolečina na desni strani trebuha, porumenelost oči in/ali kože, zaspanost, temno obarvan urin, krvavitve ali modrice, ki se pojavijo hitreje kot običajno.
- **težave s hormonskimi žlezami** (vključno s hipofizo, ščitnico in nadledvično žlezo), ki lahko vplivajo na delovanje teh žlez. Simptomi so hitro bitje srca, vrtoglavica, omedlevica, izjemna utrujenost, vztrajni ali nenavadni glavoboli, sprememba telesne teže, izpadanje las, občutek mraza ali zaprtje.
- **sladkorna bolezen tipa 1 ali diabetična ketoacidoza**. Simptomi sladkorne bolezni so večji občutek lakote ali žeje kot običajno, pogosto uriniranje, izguba telesne teže, utrujenost ali slabost. Simptomi diabetične ketoacidoze vključujejo težave z jasnim razmišljanjem, zaspanost, bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, sladek ali sadni zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja.
- **vnetje ledvic**. Simptomi vključujejo zmanjšano količina urina, penast urin, izločanje krvi ali sledi krvi v urinu, ki lahko spremeni barvo, otekli gležnji ali izguba apetita.
- **težave s kožo**, ki lahko vodijo v hudo kožno reakcijo, znano kot toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom. Simptomi vključujejo izpuščaj, srbenje, mehurje na koži ali razjede v ustih ali na sluznici nosu, grla ali spolovila.
- **vnetje drugih delov telesa**, kot so oči (spremembe vida), sklepi, mišice, živci, trebušna slinavka (simptomi so bolečine v trebuhu, slabost ali bruhanje) ali srčna mišica.
- **z infuzijo povezane reakcije**, kot so mrzlica, tresenje, otrdelost, vročina, srbenje, izpuščaj, rdečica ali otekanje obraza, težko dihanje ali piskanje, občutek omotice ali omedlevica.

Če imate med zdravljenjem katerega od zgoraj omenjenih simptomov, jih ne poskušajte sami zdraviti z drugimi zdravili. Zdravnik lahko:

- predpiše druga zdravila za preprečevanje zapletov in lajšanje simptomov;
- vas spremlja;
- odloži dajanje naslednjega odmerka zdravila ZYNYZ;
- konča vaše zdravljenje ali
- upočasni ali ustavi infuzijo, odvisno od resnosti reakcije, če se pri prejemanju zdravila ZYNYZ pojavi z infuzijo povezana reakcija.

Upoštevajte, da so zgoraj navedeni simptomi **včasih zapozneli** in se lahko pojavijo tedne ali mesece po zadnjem odmerku.

Zapleti zavrnitve presadka čvrstega organa, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju, lahko pri bolnikih, ki so prejeli presaditev kostnega mozga (matičnih celic), pri kateri so uporabljene darovalčeve matične celice, povzročijo smrt. Pojavijo se lahko, če pred zdravljenjem z zdravilom ZYNYZ ali po njem opravite presaditev. Zdravnik bo pri vas spremljal te zaplete.

Otroci in mladostniki

Zdravila ZYNYZ ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker pri tej skupini bolnikov ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo ZYNYZ

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To velja zlasti za zdravila, ki zavirajo imunski sistem, kot so kortikosteroidi, ki lahko vplivajo na učinek zdravila ZYNYZ. Po zdravljenju z

zdravilom ZYNYZ vam lahko zdravnik predpiše kortikosteroide za zmanjšanje neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem. To ne vpliva na učinek zdravila.

Kontracepcija

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila ZYNYZ uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Zdravila **ZYNYZ ne smete prejeti, če ste noseči**, razen če vam to izrecno priporoča zdravnik. Zdravilo ZYNYZ lahko povzroči škodljive učinke ali smrt vašega nerojenega otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo ZYNYZ prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenje novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ZYNYZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo ZYNYZ vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Vendar pa preden vam dajo zdravilo ZYNYZ, ga zmešajo z raztopino, ki lahko vsebuje natrij. Če ste na dieti z nizko vsebnostjo soli, se posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako se daje zdravilo ZYNYZ

Zdravilo ZYNYZ boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Priporočeni odmerek zdravila ZYNYZ je 500 mg vsake 4 tedne.

Zdravnik vam bo zdravilo ZYNYZ dal v obliki kapalne infuzije v veno (intravenska infuzija), ki bo trajala približno 30 minut.

Zdravnik bo odločil, koliko zdravljenj boste potrebovali.

Če ste zamudili termin za prejem zdravila ZYNYZ

Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka tega zdravila. Nemudoma se obrnite na svojega zdravnika ali bolnišnico in se dogovorite za nov termin.

Če ste prenehali prejemati zdravilo ZYNYZ

S prenehanjem zdravljenja namreč lahko preneha tudi učinek zdravila. Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom ZYNYZ, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Kartica bolnika

Pomembne informacije iz tega navodila so na voljo v kartici za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik. Pomembno je, da to kartico shranite in jo pokažete svojemu partnerju ali negovalcem.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo ZYNYZ ima lahko resne neželene učinke, ki lahko včasih ogrozijo življenje in povzročijo smrt. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Lahko se pojavi več neželenih učinkov hkrati (za simptome glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Če imate katerega od naslednjih **resnih neželenih učinkov**, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (*pnevmonitis*)
- vnetje črevesja (*kolitis*)
- vnetje jeter (*hepatitis*)
- poškodba jetrnih celic (*hepatocelularna poškodba*)
- nenadna okvara ledvic (*akutna odpoved ledvic*)
- odpoved ledvic (*renalna odpoved*)
- z infuzijo povezane reakcije lahko povzročijo simptome, kot so mrzlica, tresenje ali vročina, srbenje ali izpuščaj, rdečica ali otekanje obraza, težko dihanje ali piskanje, občutek omotice ali slabost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje hipofize v spodnjem delu možganov (*hipofizitis*)
- zvišanje vrednosti kislin v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza)
- okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabeledost (polinevropatija)
- ukleščen živec zaradi poškodbe korenine živca/-ev v hrbtenici (*radikulopatija*)
- poškodba živca na glasilkah, ki se uporabljajo za dihanje, požiranje in govorjenje (*paraliza glasilk*)
- vnetje oči (*uveitis*)
- vnetje roženice ali prozornega tkiva na sprednji strani očesa (*keratitis*)
- vnetje osrčnika, ki pogosto povzroča ostro bolečino v prsih (*perikarditis*)
- vnetje srčne mišice (*miokarditis*)
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*)

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija)
- zmanjšan apetit
- driska
- slabost
- zaprtje
- izpuščaj
- srbenje kože (*pruritus*)
- bolečine v sklepih (*artralgija*)
- utrujenost (*šibkost*)
- vročina (*pireksija*)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- premalo aktivna ščitnica (*hipotiroidizem*)
- prekomerno delovanje ščitnice (*hipertiroidizem*)

- nenavaden občutek, kot je mravljinčenje ali otrplost rok ali nog (parestezija)
- zvišana raven jetrnih encimov v krvi, vključno z alanin aminotransferazo, aspartat aminotransferazo
- zvišane ravni bilirubina v krvi
- zvišane ravni kreatinina v krvi
- zvišane ravni ščitnico stimulirajočega hormona v krvi
- zvišana raven amilaze, encima, ki razgrajuje škrob
- zvišane ravni lipaze, encima, ki razgrajuje maščobe

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajata nadledvični žlezi (adrenalna insuficienca)
- vnetje ščitnice (*tiroiditis*)
- vnetje žolčevodov (*holangitis*)
- zvišane ravni bilirubina v krvi, ki povzročajo porumenelost oči in kože (*hiperbilirubinemija*)
- vnetje sklepov (*arthritis*)
- vnetje mišic (*miozitis*)
- vnetje tkiva med mišico in kožo, ki lahko povzroči otekanje kože (eozinofilni fasciitis)
- vnetje mišic, ki povzroča bolečine ali togost (revmatska polimialgija)
- zvišane ravni ščitnico stimulirajočega hormona v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ZYNYZ

Zdravilo ZYNYZ boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki, zdravstveni delavci pa bodo odgovorni za njegovo shranjevanje.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi se lahko infuzija hrani do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur pri temperaturi 20 °C do 25 °C, in sicer od časa priprave do konca infundiranja.

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZYNYZ

- Učinkovina je retifanlimab.
En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 25 mg retifanlimaba.
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 500 mg retifanlimaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat (E262), očetna kislina (glacialna) (E260), saharoza, polisorbit 80 (E433), voda za injekcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo ZYNYZ vsebuje natrij«.

Izgled zdravila ZYNYZ in vsebina pakiranja

Zdravilo ZYNYZ je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Na voljo je v pakiranju, ki vsebuje 1 stekleno vialo z 20 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje

- Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede pojava delcev in sprememb barve. Retifanlimab je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali v njej opazite kakršne koli delce, vialo zavržite.
- Viale ne stresajte.
- Iz viala povlecite 20 ml (500 mg) koncentrata retifanlimaba in ga prenesite v intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino glukoze za injekcije 50 mg/ml (5 %), da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Uporabite infuzijske vrečke iz polivinilklorida (PVC) in di-2-etilheksil ftalata (DEHP), kopolimera poliolefina, poliolefina s poliamidom ali etilenvinilacetata.
- Razredčeno raztopino zmešajte z rahlim obračanjem. Infuzijske vrečke ne stresajte.
- Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, sta bila kemična in fizikalna stabilnost za uporabo dokazani:
 - 8 ur pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) (vključno s časom infundiranja).
ALI
 - 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Če je raztopina shranjena v hladilniku, počakajte, da pred dajanjem doseže sobno temperaturo. Razredčeno raztopino je treba uporabiti v 4 urah (vključno s časom infundiranja) po tem, ko jo vzamete iz hladilnika. Ne zamrzujte.
- Če je razredčena raztopina spremenjene barve ali vsebuje tuje delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev, jo zavržite.

- Raztopino retifanlimaba dajte z intravensko infuzijo v času 30 minut po liniji, ki vsebuje sterilni zaporedno vezan linijski ali končni filter iz apirogenega polietersulfona, poliviniliden fluorida ali celuloznega acetata, ki veže nizkomolekularne beljakovine, gostote 0,2 mikrona do 5 mikronov ali vgrajeni ali dodani filter s 15-mikronsko mrežico.
- Drugih zdravil ne smete infundirati sočasno preko iste intravenske linije.

Odstranjevanje

- Retifanlimab je namenjen samo za enkratno uporabo; neporabljeni del, ki ostane v viali, zavrzite.
- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.