

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYNYZ 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 500 mg retifanlimab.

1 ml koncentrat innehåller 25 mg retifanlimab.

Retifanlimab är en humaniserad monoklonal immunglobulin G4-(IgG4)-antikropp mot programmerad celldödsprotein-1 (PD-1) som framställs med rekombinant DNA-teknik i en suspensionskultur med ovarieceller från kinesisk dvärghamster (CHO-celler).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning med ett pH på 5,1 och osmolalitet mellan 275 och 355 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZYNYZ är avsett som monoterapi för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom (MCC) där kurativ kirurgi eller strålbehandling ej är lämpligt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos är 500 mg retifanlimab var 4:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, i högst 2 år.

Dosjusteringar

Ökning eller minskning av dosen av retifanlimab är inte indicerad.

Rekommenderade dosjusteringar för att hantera immunrelaterade biverkningar anges i tabell 1 (se även avsnitten 4.4 och 4.8).

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar

Biverkning	Svårighetsgrad^a	Dosjustering
Pneumonit	Grad 2	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1.
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent.
Kolit	Grad 2 eller 3	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1.
	Återkommande grad 3 eller grad 4	Sätt ut permanent
Hepatit utan tumörensengagemang i levern ELLER Förhöjt totalbilirubin	Grad 3 med ASAT eller ALAT > 3 till ≤ 8 x ULN ELLER Totalbilirubin ökar till >1,5 till 3 x ULN/	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1. Sätt ut permanent om ingen tillbakagång ses inom 12 veckor efter insättning av steroider eller om prednison dosen inte kan minskas till <10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av steroider.
	Grad 4 med ökning av ASAT eller ALAT till > 8 x ULN ELLER Totalbilirubin >3 x ULN	Sätt ut permanent.
Hepatit med tumörensengagemang i levern ELLER Förhöjt totalbilirubin	Grad 3 med ASAT eller ALAT > 5 till ≤ 10 x ULN ELLER Totalbilirubin > 1,5 till ≤ 3 x ULN	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1. Sätt ut permanent om ingen tillbakagång ses inom 12 veckor efter insättning av steroider eller om prednison dosen inte kan minskas till <10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av steroider.
	Grad 4 med ökning av ASAT eller ALAT till > 10 x ULN ELLER Totalbilirubin >3 x ULN	Sätt ut permanent.
Endokrinopatier • Binjurebarksinsufficiens • Hypotyreos • Hypertyreos • Typ 1-diabetes mellitus • Hyperglykemi • Hypofysit	Binjurebarksinsufficiens av grad 2	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1 eller är kliniskt stabil i övrigt.
	Binjurebarksinsufficiens av grad 3 eller 4	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1. Sätt ut permanent om ingen tillbakagång ses inom 12 veckor efter insättning av steroider eller om prednison dosen inte kan minskas till <10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av steroider.

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering
	Hypotyreos av grad 3 eller 4	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1 eller är kliniskt stabil i övrigt.
	Hypertyreos av grad 3 eller 4	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1 eller är kliniskt stabil i övrigt.
	Typ 1-diabetes mellitus av grad 3 eller 4 (eller hyperglykemi)	Gör ett uppehåll till dess att biverkningen återgår till grad 0-1 eller är kliniskt stabil i övrigt.
	Hypofysit av grad 2 (asymtomatisk)	Gör ett uppehåll till dess att biverkningarna återgår till grad 0-1. Kan återupptas när den är kontrollerad med hormonell substitutionsbehandling
	Hypofysit av grad 2 (symtomatisk, t.ex. huvudvärk, synrubbingar)	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1. Kan återupptas när den, om indicerat, är kontrollerad med hormonell substitutionsbehandling och efter genomförd nedtrappning av steroiddosen.
	Hypofysit av grad 3 eller 4 (symtomatisk)	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1. Sätt ut permanent om ingen tillbakagång ses inom 12 veckor efter insättning av steroider eller om prednison dosen inte kan minskas till <10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av steroider.
Nefrit med nedsatt njurfunktion	Förhöjt blodkreatinin av grad 2	Gör ett uppehåll till dess att biverkningen återgår till grad 0-1.
	Förhöjt blodkreatinin av grad 3 eller 4	Sätt ut permanent. ^b
Hudreaktioner	Grad 3 eller misstänkt SJS eller misstänkt TEN	Gör ett uppehåll till dess att biverkningar återgår till grad 0-1.
	Ihållande grad 2 (≥ 2 veckor)	
	Grad 4 eller bekräftad SJS eller bekräftad TEN	Sätt ut permanent.
Myokardit	Bekräftad grad 2, 3 eller 4	Sätt ut permanent.

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering
Andra immunrelaterade biverkningar (inklusive myosit, encefalit, demyeliniserande neuropati, Guillain-Barrés syndrom, sarkoidos, autoimmun hemolytisk anemi, pankreatit, uveit, diabetesketoacidosis, artralgi)	Grad 3	Gör ett uppehåll till dess att biverkningarna återgår till grad 0-1.
	Grad 4	Sätt ut permanent.
Ihållande immunrelaterade biverkningar av grad 2 eller 3 (exklusive endokrinopatier)	Grad 2 eller 3 (≥ 12 veckor efter sista dosen) Återkommande grad 3 eller 4 Återkommande pneumonit av grad 2	Sätt ut permanent.
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1	Avbryt infusionen eller minska infusionshastigheten.
	Grad 2	Första förekomst: Avbryt infusionen och återuppta med 50 % av den ursprungliga infusionshastigheten om symtomen går tillbaka inom 1 timme. Efterföljande förekomster: Sätt ut permanent efter rekommenderad profylax.
	Grad 3	Sätt ut permanent. Vid snabbt svar på symptomatisk behandling och/eller på ett kort avbrott i infusionen behöver retifanlimab inte sättas ut permanent.
	Grad 4	Sätt ut permanent.

ASAT = aspartataminotransferas; ALAT = alaninaminotransferas ULN = övre normalgräns;

SJS = Stevens-Johnsons syndrom TEN = toxisk epidermal nekrolys.

^a Toxicitet graderad enligt National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.

^b Sätt ut permanent endast om retifanlimab har en direkt koppling till njurtoxiciteten.

Patientkort

Alla som förskriver ZYNYZ ska känna till och informera patienterna om patientkortet och förklara vad de ska göra om de får symtom på immunrelaterade biverkningar. Patientkortet ges till alla patienter som får behandling med retifanlimab.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitten 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och inga data från patienter med terminal njursjukdom, och därför kan ingen doseringsrekommendation fastställas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Det finns otillräckliga data från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion och därför kan inga doseringsrekommendationer fastställas (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av retifanlimab för barn och ungdomar under 18 år med Merkelcellskarcinom.

Administreringssätt

ZYNYZ är avsett för intravenös användning. Det måste spädas och administreras som intravenös infusion under 30 minuter.

ZYNYZ får inte administreras som intravenös stötdos eller bolusinjektion.

ZYNYZ får endast administreras genom en intravenös infart med inbyggt eller anslutet, sterilt, icke-pyrogen filter av polyetersulfon, polyvinylidenfluorid eller cellulosaaacetat med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 mikrometer) eller ett inbyggt eller anslutet meshfilter med en porstorlek på 15 mikrometer. Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusions slang.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, som kan vara svåra eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med retifanlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i vilket organ eller vilken vävnad som helst och påverka fler än ett system i kroppen samtidigt. Även om immunrelaterade biverkningar vanligen uppkommer under behandlingen kan symtomen också visa sig efter att behandlingen avslutats. De viktiga immunrelaterade biverkningar som presenteras i detta avsnitt innefattar inte alla potentiella immunrelaterade reaktioner.

Tidig identifiering och behandling av immunrelaterade biverkningar är nödvändigt för att säkerställa säker användning av retifanlimab. Patienterna ska övervakas avseende symtom och tecken på immunrelaterade biverkningar. Analys av blodkemi, inklusive kontroll av leverfunktion och sköldkörtelfunktion, ska utföras vid behandlingsstarten och regelbundet under behandlingen. Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utvärdering, inklusive konsultation av en specialist, säkerställas för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker.

Baserat på biverkningens svårighetsgrad ska ett uppehåll i behandlingen med retifanlimab göras eller behandlingen sättas ut permanent och kortikosteroider (prednison 1-2 mg/kg/dag eller motsvarande)

eller annan lämplig behandling sätts in. Efter förbättring till grad ≤ 1 ska nedtrappning av kortikosteroiddosen inledas och fortsätta i minst 1 månad (se tabell 1).

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med radiologisk undersökning och andra orsaker uteslutas. Patienterna ska hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab samt med kortikosteroider (se tabell 1).

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit och hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab, läkemedel mot diarré och med kortikosteroider (se tabell 1).

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende avvikande levervärden före och regelbundet under behandlingen efter behov, baserat på klinisk utvärdering, och hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab samt med kortikosteroider (se tabell 1). Vid hepatit av grad 1 ska kontrollerna av leverstatus utökas till två gånger per vecka till dess att resultaten av leverfunktionstester återgår till utgångsläget.

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade endokrinopatier, inklusive hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetesketoacidosis, har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende avvikande sköldkörtelfunktionsvärden före och regelbundet under behandlingen och avseende kortisol, efter behov, baserat på symtom och/eller minskad halt av tyreoidastimulerande hormon.

Hypotyreos och hypertyreos

Immunrelaterad hypotyreos och hypertyreos (inklusive tyreoidit) har rapporterats hos patienter som får retifanlimab. Immunrelaterad hypotyreos och hypertyreos (inklusive tyreoidit) ska hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab enligt rekommendationerna i tabell 1.

Hypofysit

Immunrelaterad hypofysit har observerats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit och hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab, kortikosteroider och med hormonell substitutionsbehandling när det är kliniskt indicerat (se tabell 1).

Binjurebarksinsufficiens

Immunrelaterad binjurebarksinsufficiens har rapporterats hos patienter som får retifanlimab. Patienterna ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på binjurebarksinsufficiens och ges kortikosteroider och hormonell substitutionsbehandling när det är kliniskt indicerat (se tabell 1).

Typ 1-diabetes mellitus

Immunrelaterad typ 1-diabetes mellitus har observerats hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och tecken och symtom på diabetes efter behov, baserat på klinisk utvärdering, och hanteras med orala diabetesläkemedel eller insulin och genom justeringar av behandlingen med retifanlimab (se tabell 1).

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende förändringar i njurfunktionen och hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab samt med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade hudreaktioner

Immunrelaterade hudreaktioner, såsom toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats hos patienter som får retifanlimab (se avsnitt 4.8). Fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats hos patienter som får behandling med PD-1-hämmare. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hudreaktioner. Immunrelaterade hudreaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i tabell 1.

Försiktighet ska iakttas när behandling med retifanlimab övervägs för patienter som tidigare fått en svår eller livshotande hudbiverkning i samband med tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

Andra immunrelaterade biverkningar

Kliniskt betydelsefulla immunrelaterade biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med retifanlimab i kliniska studier innefattade uveit, artrit, myosit, demyeliniserande polyneuropati (t.ex. Guillain-Barrés syndrom), pankreatit och myokardit (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar och hanteras genom justeringar av behandlingen med retifanlimab enligt anvisningarna i avsnitt 4.2.

Infusionsrelaterade reaktioner

Liksom andra terapeutiska proteiner kan retifanlimab orsaka infusionsrelaterade reaktioner, varav en del kan vara allvarliga. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Behandlingen med retifanlimab ska avbrytas eller infusionshastigheten minskas, alternativt ska behandlingen sättas ut permanent baserat på reaktionens svårighetsgrad och svaret på behandlingen (se avsnitt 4.2). Premedicinering med ett febernedsättande läkemedel och/eller ett antihistamin ska övervägas för patienter som tidigare fått kliniskt betydelsefulla reaktioner på infusioner med terapeutiska proteiner (se avsnitt 4.8).

Transplantationsrelaterade biverkningar

Avstötning av organtransplantat

Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som fått behandling med PD-1-hämmare. Behandling med retifanlimab kan öka risken för avstötning hos patienter som fått organtransplantat. Nyttan med behandling med retifanlimab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

Komplikationer vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

Dödliga och andra allvarliga komplikationer kan förekomma hos patienter som genomgår en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) före eller efter behandling med en PD-1/PD-L1-blockerande antikropp. Transplantationsrelaterade komplikationer innefattar hyperakut transplantat-mot-värd-reaktion (GvHD), akut GvHD, kronisk GvHD, venös ocklusiv leversjukdom efter reducerad konditionering vid HSCT samt steroidkrävande feber (utan identifierad infektionsorsak). Dessa komplikationer kan uppkomma trots adekvat behandling mellan PD-1/PD-L1-blockad och allogen HSCT. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken på transplantationsrelaterade komplikationer och omedelbara åtgärder kan krävas. Nyttan med behandling med en PD-1/PD-L1-blockerande antikropp före eller efter en allogen HSCT ska vägas mot riskerna.

Patienter som exkluderas från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderas från det kliniska studieprogrammet: funktionsstatus vid baslinjen på ≥ 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); symtomatiska metastaser i centrala nervsystemet; tidigare immunterapi eller en autoimmun sjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva läkemedel; andra maligniteter i anamnesen inom de senaste 3 åren; organtransplantation; eller aktiv hepatit. Patienter med okontrollerad hiv-infektion (antal CD4+-celler < 300 celler/ μ l, detekterbar virusmängd, eller som inte fick högaktiv antiretroviral behandling [HAART]) exkluderas också.

Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med retifanlimab. Eftersom retifanlimab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner.

Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före behandlingsstart med retifanlimab ska undvikas, förutom fysiologiska doser av systemiska kortikosteroider (≤ 10 mg prednison/dag eller motsvarande), på grund av deras potentiella påverkan på retifanlimabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan dock användas efter behandlingsstart med retifanlimab för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Retifanlimab förväntas inte orsaka eller ingå i läkemedelsinteraktioner som innefattar läkemedelstransportörer eller CYP-enzym.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med retifanlimab och i minst 4 månader efter den sista dosen av retifanlimab.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av retifanlimab hos gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med retifanlimab. Data från djurstudier har visat att hämning av PD-1/PD-L1-signalvägen kan leda till ökad risk för immunmedierad avstötning av fostret och orsaka fosterdöd. Därför kan retifanlimab på grund av sin verkningsmekanism orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Det är känt att humant immunglobulin-G4 (IgG4) passerar placentabarriären, och därför kan retifanlimab överföras från modern till fostret. ZYNYZ rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om retifanlimab utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om retifanlimab utsöndras i mjölk från djur.

Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter förlossningen för att snart därefter minska till låga koncentrationer. En risk för det ammade spädbarnet under denna korta period kan därför inte uteslutas. För denna specifika period måste ett beslut fattas om man ska avbryta/avstå från behandling med retifanlimab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan. Därefter kan retifanlimab användas under amning om det är kliniskt motiverat.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data om potentiella effekter av retifanlimab på fertilitet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av retifanlimab på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZYNYZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av potentiella biverkningar som trötthet (se avsnitt 4.8) ska patienterna uppmanas att iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att retifanlimab inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immunrelaterade biverkningar har förekommit med retifanlimab. De flesta av dessa, inklusive allvarliga reaktioner, avtog efter insättning av lämplig medicinsk behandling eller utsättning av retifanlimab (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan).

De vanligaste biverkningarna är trötthet (35,4 %), utslag (18,8 %), diarré (18,6 %), anemi (16,2 %), klåda (15,9 %), artralgi (13,3 %), förstoppning (13,3 %), illamående (13,3 %), feber (13,1 %) och minskad aptit (12,6 %). Biverkningarna var allvarliga hos 11,7 % av patienterna; de allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade.

ZYNYZ sattes ut permanent på grund av biverkningar hos 8 % av patienterna; i de flesta fall på grund av immunrelaterade biverkningar.

Tabell över biverkningar

Säkerheten för retifanlimab har utvärderats hos 452 patienter med avancerade solida maligniteter, som fick den rekommenderade dosen 500 mg var 4:e vecka, inklusive 107 patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom (MCC). Medianbehandlingstiden var 5,4 månader (intervall: 1 dag-27 månader). Nedanstående frekvenser bygger på alla rapporterade biverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband.

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande incidens.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter som fått behandling med retifanlimab (N = 452)

Organsystem	Frekvens, alla grader	Frekvens, grad 3-4
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Anemi ^a	Vanliga Anemi ^a
Endokrina systemet	Vanliga Hypotyreos Hypertyreos Mindre vanliga Binjurebarksinsufficiens Tyreoidit ^b Hypofysit Typ 1-diabetes mellitus ^c	Mindre vanliga Binjurebarksinsufficiens Hypofysit Typ 1-diabetes mellitus ^c
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit	Mindre vanliga Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Parestesi Mindre vanliga Polyneuropati ^d Radikulopati Stämbandsförlamning	Mindre vanliga Polyneuropati ^d Radikulopati
Ögon	Mindre vanliga Uveit ^e Keratitis	Mindre vanliga Uveit ^e
Hjärtsjukdomar	Mindre vanliga Perikardit Myokardit	Mindre vanliga Myokardit
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga Pneumonit ^f	Mindre vanliga Pneumonit ^f

Organsystem	Frekvens, alla grader	Frekvens, grad 3-4
Magtarmkanalen	<p>Mycket vanliga Diarré Illamående Förstoppning</p> <p>Vanliga Kolit^g</p> <p>Mindre vanliga Pankreatit</p>	<p>Mindre vanliga Diarré Pankreatit Kolit^g</p>
Lever och gallvägar	<p>Vanliga Hepatocellulär skada Hepatit^h</p> <p>Mindre vanliga Hyperbilirubinemi Kolangit</p>	<p>Mindre vanliga Hepatit^h Hepatocellulär skada Kolangit Hyperbilirubinemi</p>
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	<p>Mycket vanliga Utslagⁱ Klåda</p>	<p>Vanliga Utslagⁱ</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p>Mycket vanliga Artralgi</p> <p>Mindre vanliga Artrit^j Myosit Eosinofil fasciit Polymyalgia reumatika</p>	<p>Mindre vanliga Artralgi Artrit^j Myosit Eosinofil fasciit</p>
Njur- och urinvägssjukdomar	<p>Vanliga Akut njurskada Njursvikt</p> <p>Mindre vanliga Tubulointerstitiell nefrit</p>	<p>Mindre vanliga Akut njurskada Tubulointerstitiell nefrit</p>
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	<p>Mycket vanliga Trötthet^k Pyrexia</p>	<p>Vanliga Trötthet^k</p> <p>Mindre vanliga Pyrexia</p>
Utredningar	<p>Vanliga Förhöjda transaminaser^l Förhöjt blodkreatinin Förhöjt amylas Förhöjt lipas Förhöjt bilirubin i blodet Ökad halt av tyreoidestimulerande hormon i blodet</p> <p>Mindre vanliga Minskad halt av tyreoidestimulerande hormon i blodet</p>	<p>Vanliga Förhöjda transaminaser^l</p> <p>Mindre vanliga Förhöjt bilirubin i blodet Förhöjt lipas Förhöjt blodkreatinin Förhöjt amylas</p>

Organsystem	Frekvens, alla grader	Frekvens, grad 3-4
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga Infusionsrelaterad reaktion ^m	Mindre vanliga Infusionsrelaterad reaktion ^m

^a Innefattar anemi, järnbristanemi, anemi vid tumörsjukdom och anemi på grund av vitamin B12-brist

^b Innefattar tyreoidit och autoimmun tyreoidit

^c Innefattar diabetesketoacidosis

^d Innefattar polyneuropati och demyeliniserande polyneuropati

^e Innefattar uveit och irit

^f Innefattar pneumonit, interstitiell lungsjukdom, organiserande pneumoni och lunginfiltration

^g Innefattar kolit och immunmedierad enterokolit

^h Innefattar hepatit och autoimmun hepatit

ⁱ Innefattar utslag, makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, kliande utslag, dermatit, psoriasis, makulösa utslag, papulösa utslag, likenoid keratos, pustulösa utslag, bullös dermatit, palmar-plantar erytrodysestesi, toxisk epidermal nekrolys och toxisk hudreaktion

^j Innefattar artrit och polyartrit

^k Innefattar asteni och trötthet

^l Innefattar förhöjda transaminaser, förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas

^m Innefattar läkemedelsöverkänslighet och infusionsrelaterad reaktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivningen av de utvalda biverkningarna nedan bygger på säkerhetsdata om retifanlimab i en sammanslagen säkerhetspopulation om 452 patienter med avancerade solida tumörer, inklusive patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom (MCC). Riktlinjer för hantering av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.2.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4)

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit förekom hos 3,1 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 1,3 % av patienterna hade pneumonit av grad 2, 0,9 % hade pneumonit av grad 3 och 0,2 % hade pneumonit av grad 5. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 100 dagar (intervall: 43-673 dagar). Pneumonit ledde till utsättning av retifanlimab hos 0,2 % av patienterna. Bland patienterna med pneumonit fick 71,4 % systemiska kortikosteroider. Pneumoniten gick tillbaka hos 78,6 % av patienterna, med en mediantid på 37 dagar (intervall: 9-104 dagar) till tillbakagång.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit förekom hos 2,7 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 1,1 % av patienterna hade kolit av grad 2, 0,4 % hade kolit av grad 3 och 0,2 % hade kolit av grad 4. Mediantiden till uppkomst av kolit var 165,5 dagar (intervall: 11-749 dagar). Kolit ledde till utsättning av retifanlimab hos 0,9 % av patienterna. Bland patienterna med kolit fick 75 % systemiska kortikosteroider och 8,3 % fick ett annat immunsuppressivt läkemedel (influximab). Koliten gick tillbaka hos 66,7 % av patienterna, med en mediantid på 83,5 dagar (intervall: 15-675 dagar) till tillbakagång.

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit förekom hos 2 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 0,4 % av patienterna hade nefrit av grad 2, 1,1 % hade nefrit av grad 3 och 0,4 % hade nefrit av grad 4. Mediantiden till uppkomst av nefrit var 176 dagar (intervall: 15-515 dagar). Nefrit ledde till utsättning av retifanlimab hos 1,1 % av patienterna. Bland patienterna med nefrit fick 66,7 % systemiska kortikosteroider. Nefriten gick tillbaka hos 44,4 % av patienterna, med en mediantid på 22,5 dagar (intervall: 9-136 dagar) till tillbakagång.

Immunrelaterade endokrinopatier

Hypotyreos förekom hos 10,2 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 4,9 % av patienterna hade hypotyreos av grad 2. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 88 dagar (intervall: 1-505 dagar). Ingen av händelserna ledde till utsättning av retifanlimab. Hypotyreosen gick tillbaka hos 32,6 % av patienterna, med en mediantid på 56 dagar (intervall: 2-224 dagar) till tillbakagång.

Hypertyreos förekom hos 5,8 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 2,7 % av patienterna hade hypertyreos av grad 2. Mediantiden till uppkomst av hypertyreos var 55,5 dagar (intervall: 8-575 dagar). Ingen av händelserna ledde till utsättning av retifanlimab. Hypertyreosen gick tillbaka hos 61,5 % av patienterna med en mediantid på 74 dagar (intervall: 15-295 dagar) till tillbakagång.

Hypofysit förekom hos 0,7 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 0,4 % hade hypofysit av grad 2 och 0,2 % hade hypofysit av grad 3. Mediantiden till uppkomst av hypofysit var 308 dagar (intervall: 266-377 dagar). Hypofysit ledde till utsättning av retifanlimab hos 0,2 % av patienterna. Hypofysiten gick tillbaka hos 33,3 % av patienterna, med en mediantid på 6 dagar till tillbakagång.

Binjurebarksinsufficiens förekom hos 0,9 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 0,4 % hade binjurebarksinsufficiens av grad 2 och 0,4 % hade binjurebarksinsufficiens av grad 3. Mediantiden till uppkomst av binjurebarksinsufficiens var 220,5 dagar (intervall: 146-275 dagar). Ingen av händelserna ledde till utsättning av retifanlimab. Binjurebarksinsufficiensen gick tillbaka hos 25 % av patienterna på 12 dagar.

Typ 1-diabetes mellitus som tog sig uttryck i diabetesketoacidosis (grad 3) förekom hos 0,2 % av patienterna som fick retifanlimab. Tiden till uppkomst av diabetesketoacidosis var 284 dagar. Händelsen ledde inte till utsättning av retifanlimab och gick tillbaka på 6 dagar.

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit förekom hos 3,5 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 0,9 % av patienterna hade hepatit av grad 2, 2,4 % hade hepatit av grad 3 och 0,2 % hade hepatit av grad 4. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 70,5 dagar (intervall: 8-580 dagar). Hepatit ledde till utsättning av retifanlimab hos 1,5 % av patienterna. Bland patienterna med hepatit fick 81,3 % systemiska kortikosteroider och 6,3 % fick ett annat immunsuppressivt läkemedel (mykofenolatmofetil). Hepatiten gick tillbaka hos 56,3 % av patienterna, med en mediantid på 22 dagar (intervall: 6-104 dagar) till tillbakagång.

Immunrelaterade hudreaktioner

Immunrelaterade hudreaktioner förekom hos 9,5 % av patienterna som fick retifanlimab, varav 8 % av patienterna hade hudreaktioner av grad 2, 1,1 % hade hudreaktioner av grad 3 och 0,2 % hade hudreaktioner av grad 4. Mediantiden till uppkomst av hudreaktioner var 86 dagar (intervall: 2-589 dagar). Hudreaktioner ledde till utsättning av retifanlimab hos 0,7 % av patienterna. Bland patienterna med hudreaktioner fick 32,6 % systemiska kortikosteroider. Hudreaktionerna gick tillbaka hos 72,1 % av patienterna, med en mediantid på 37 dagar (intervall: 3-470 dagar) till tillbakagång.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 6,2 % av patienterna, varav 2,2 % hade infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 och 0,4 % hade infusionsrelaterade reaktioner av grad 3. Infusionsrelaterade reaktioner ledde till utsättning av retifanlimab hos 0,4 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1)-hämmare. ATC-kod: L01FF10

Verkningsmekanism

Retifanlimab är en monoklonal immunglobulin G4-antikropp (IgG4-antikropp) som binder till programmerad celldöd-1-receptorn (PD-1) och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. Bindning av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks av antigenpresenterande celler och även kan uttryckas av tumörceller och/eller andra celler i tumörens mikromiljö, resulterar i hämning av T-cellers funktion, inklusive proliferation, cytokinutsöndring och cytotoxisk aktivitet. Retifanlimab binder till PD-1-receptorn, blockerar interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2 och potentierar T-cellsaktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) var sällsynta. Ingen evidens för att antikropparna påverkar farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för retifanlimab undersöktes i studien PODIUM-201, en öppen, enarmad multiregional studie med patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom (MCC) som inte fått tidigare systemisk behandling för sin avancerade sjukdom. Patienter med en aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, gravt nedsatt lever- eller njurfunktion, kliniskt relevant hjärtsjukdom, organtransplantation i anamnesen eller funktionsstatus på ≥ 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kunde inte delta i studien. Hiv-positiva patienter med icke-detekterbar virusmängd, antal CD4+-celler ≥ 300 celler/mikroliter och som fick antiretroviral behandling var lämpliga som deltagare i studien.

Patienterna fick retifanlimab i en dos om 500 mg var 4:e vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, i högst 2 år. Bedömning av effekten utfördes var 8:e vecka under det första året av behandlingen och därefter var 12:e vecka. De primära effektmåtten bekräftad objektiv svarsfrekvens och svarsduration bedömdes av en oberoende central granskningskommitté enligt RECIST-kriterierna (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v 1.1. Alla pågående svar följdes i minst 12 månader.

Sammanlagt 101 patienter analyserades avseende effekt. Medianåldern bland patienterna som deltog var 71,1 år (intervall: 38-90 år), varav 39 (39 %) var 75 år eller äldre; 67,3 % av patienterna var män, alla utom en patient var kaukasiska, och ECOG-funktionsstatus var 0 (73,3 %) eller 1 (26,7 %). 37 % av patienterna rapporterades ha genomgått tidigare strålbehandling, och 68,3 % hade genomgått operation. 90 % av patienterna hade en metastaserad sjukdom. En (1) patient var hiv-positiv. Majoriteten av tumörproven som analyserades (72,3 %) var positiva för Merkelcellspolyomvirus (MCPyV).

Effektresultaten sammanfattas i tabell 3. Medianbehandlingstiden var 10,3 månader (intervall: 1 dag-24,8 månader).

Tabell 3: Effektnytt i studien POD1UM-201 för patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat MCC

Effektmått	ZYNYZ (N = 101)
Objektiv svarsfrekvens	
Objektiv svarsfrekvens (95 % KI)	53,5 % (43,3, 63,5)
Komplett svar	16,8 %
Partiellt svar	36,6 %
Svarsduration	
Median i månader (95 % KI)	25,3 (14,2, NE)
Min., max. (månader)	1,1, 38,7+

KI = konfidensintervall; NE = kan inte beräknas; + anger pågående svar.
Medianuppföljningstid: 17,6 månader (intervall: 1,1-38,7 månader).

Effekt och PD-L1-/MCPyV-status

Klinisk aktivitet observerades oavsett PD-L1- eller MCPyV-status. I tabell 4 sammanfattas de objektiva svarsfrekvenserna per PD-L1-uttryck i tumör och MCPyV-status hos MCC-patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi och som hade centrala biomarkörresultat i POD1UM-201-studien.

Tabell 4: Objektiva svarsfrekvenser per PD-L1-uttryck i tumör och MCPyV-status

	ZYNYZ Objektiv svarsfrekvens (95 % KI) N = 101
PD-L1-uttryck^a vid cut-off på ≥ 1 %	
Positiva (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
Negativa eller saknas (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
MCPyV-status	
Positiva (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
Negativa, tvetydiga eller saknas (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = Merkelcellspolyomvirus.

^a PD-L1-uttryck bestämdes av IHC med hjälp av Combined Positive Score (CPS).

Äldre

Av de 101 patienter som behandlades med retifanlimab i effektpopulationen var 76,2 % (77/101) 65 år eller äldre, och 38,6 % (39/101) var 75 år eller äldre. Objektiva svarsfrekvenser i dessa åldersgrupper var 55,8 % (95 % KI: 44,1, 67,2) respektive 48,7 % (95 % KI: 32,4, 65,2).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZYNYZ för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av MCC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för retifanlimab karakteriserades genom en populationsfarmakokinetisk analys med koncentrationsdata från 634 patienter med olika typer av cancer, som fick retifanlimab i doser om 1, 3, 10 mg/kg varannan vecka, 375 mg var 3:e vecka, eller 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg och 750 mg var 4:e vecka. AUC var dosproportionellt i det undersökta dosintervallet. Det geometriska medelvärdet (CV %) för C_{max} och AUC vid steady state vid den rekommenderade dosen 500 mg var 4:e vecka var 193 mg/l (24,1 %) och 2 190 dag*mg/l (32,4 %).

Distribution

Det geometriska medelvärdet (CV %) för distributionsvolymen vid steady state är 6,1 l (20,2 %).

Metabolism

Metabolismvägen för retifanlimab har inte karakteriserats. Retifanlimab förväntas kataboliseras genom proteinnedbrytningsprocesser.

Eliminering

I den populationsfarmakokinetiska analysen beräknades det geometriska medelvärdet (CV %) för clearance till 0,314 l/dag (36 %), utan hänsyn till den tidsvarierande delen av clearance, med en halveringstid på 14,6 dagar (31,5 %) och 18,7 dagar (28,7 %) efter den första dosen respektive vid steady state.

Särskilda patientgrupper

Följande faktorer förväntas inte ha några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för retifanlimab: ålder (intervall: 18-94 år), vikt (35-133 kg), kön, etniskt ursprung eller tumörbörda.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance för retifanlimab utvärderades genom populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med lätt (n = 277) eller måttligt (n = 142) nedsatt njurfunktion (eGFR 30-89 ml/min/1,73m²; n = 419) jämfört med patienter med normal njurfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²; n = 200). Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i clearance för retifanlimab. Det finns begränsade data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (n = 4, lägsta eGFR 26,0 ml/min/1,73m²). Retifanlimab har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance för retifanlimab utvärderades genom populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med lätt (n = 78; totalbilirubin > ULN till 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal (n = 555; totalbilirubin och ASAT ≤ ULN) leverfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i clearance för retifanlimab. Det finns begränsade data från patienter med måttligt (n = 1; totalbilirubin 1,5-3,0 x ULN och godtyckligt ASAT) nedsatt leverfunktion. Retifanlimab har inte studerats hos patienter med gravt (totalbilirubin 3,0-10 x ULN och godtyckligt ASAT) nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga fynd av toxikologisk betydelse observerade hos apor i studier på högst 13 veckor vid exponeringar som var betydligt högre än den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen 500 mg retifanlimab var 4:e vecka.

Inga studier har utförts för att bedöma retifanlimabs karcinogena eller gentoxiska potential.

Inga studier avseende reproduktions- och utvecklingstoxicitet hos djur har utförts med retifanlimab. En central funktion hos PD-1/PD-L1-signalvägen är att bevara graviditet genom att upprätthålla moderns immuntolerans mot fostret. I modeller med dräktiga möss har blockering av PD-L1-signalen visat sig störa toleransen för fostret och leda till ökad fosterförlust; potentiella risker med administrering av retifanlimab under graviditet innefattar därför ökad förekomst av missfall eller dödfödsel. Såsom rapporteras i litteraturen sågs inga missbildningar relaterade till blockaden av PD-1/PD-L1-signalen i avkomman till dessa djur; dock förekom immunmedierade sjukdomar hos PD-1- och PD-L1-knockout-möss. På grund av läkemedlets verkningsmekanism kan exponering för retifanlimab hos foster öka risken för utveckling av immunmedierade sjukdomar eller ändring av det normala immunsvaret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (för justering av pH) (E262)

Ättiksyra, koncentrerad (E260)

Sackaros

Polysorbat 80 (E433)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och/eller spädningssvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusions slang.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2°C-8°C och i 8 timmar i rumstemperatur (20°C-25°C).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider under användning och förvaringsförhållanden före användning på användaren och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C, om inte spädningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ 1-glas förseglad med en gummipropp av FluroTec-belagd klorbutyl, aluminiumförsegling och snäpplock av plast, innehållande 20 ml koncentrat.

En kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering

- Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Retifanlimab är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning utan synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 20 ml (500 mg) retifanlimabkoncentrat ur injektionsflaskan och för över det i en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, , eller

glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 1,4 mg/ml till 10 mg/ml. Använd infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och di-2-etylhexylftalat (DEHP), polyolefinsampolymer, polyolefin med polyamid eller etylvinylacetat.

- Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända infusionspåsen. Skaka inte infusionspåsen.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska den spädda lösningen användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats:
 - i 8 timmar i rumstemperatur (20°C-25°C) (inklusive infusionstiden).
ELLER
 - i 24 timmar i kylskåp (2°C-8°C). Om den spädda lösningen förvarats i kylskåp, låt den anta rumstemperatur före administrering. Den spädda lösningen måste administreras inom 4 timmar (inklusive infusionstiden) efter att den tagits ut ur kylskåpet. Får ej frysas.
- Kassera om den spädda lösningen är missfärgad eller innehåller främmande partiklar utöver spår mängder av halvgenomskinliga till vita partiklar.
- Administrera retifanlimablösningen genom intravenös infusion under 30 minuter med ett inbyggt eller anslutet, sterilt, icke-pyrogen filter av polyetersulfon, polyvinylidenfluorid eller cellulosaacetat med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 mikrometer) eller ett inbyggt eller anslutet meshfilter med en porstorlek på 15 mikrometer.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma infusions slang.

Destruktion

- Retifanlimab är endast avsett för engångsbruk; kassera eventuellt oanvänt läkemedel i injektionsflaskan.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1800/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Förenta staterna

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan ZYNYZ lanseras i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive medier för kommunikation, distributionsvägar och eventuella andra aspekter av programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att minimera risken för immunrelaterade biverkningar och optimera nytta-riskbalansen för ZYNYZ. Syftet med detta verktyg är att säkerställa att information som rör patientens behandling med ZYNYZ och relevanta risker för immunrelaterade biverkningar innehas av patienten hela tiden och når berörd hälso- och sjukvårdspersonal vid behov. Informationen på patientkortet fokuserar på tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar och det bästa tillvägagångssättet för patienten och den berörda hälso- och sjukvårdspersonalen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i respektive medlemsstat där ZYNYZ marknadsförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva ZYNYZ har tillgång till/föreses med följande utbildningsmaterial:

- Bipacksedel
- Patientkort

Patientkortet ska innehålla följande viktiga information:

- ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal som i något skede eventuellt vårdar patienten, även i nödsituationer, om att patienten använder ZYNYZ
- att behandling med ZYNYZ kan öka risken för immunrelaterade biverkningar
- tecken eller symtom på säkerhetsrisker och information om när hälso- och sjukvårdspersonal bör uppsökas
- kontaktuppgifter till läkaren som förskrivit ZYNYZ till patienten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZYNYZ 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
retifanlimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 500 mg retifanlimab (25 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: E262, E260, sackaros, E433, vatten för injektionsvätskor
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
500 mg/20 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1800/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ZYNYZ 500 mg sterilt koncentrat
retifanlimab
För i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ZYNYZ 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning retifanlimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer att ge dig ett patientkort. Försäkra dig om att du alltid har med dig detta kort under behandlingen med ZYNYZ.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad ZYNYZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges ZYNYZ
3. Hur du ges ZYNYZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZYNYZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZYNYZ är och vad det används för

ZYNYZ innehåller den aktiva substansen retifanlimab, som är en monoklonal antikropp (ett protein som känner igen och binder till en specifik målsubstans i kroppen). ZYNYZ hjälper ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

ZYNYZ används för att behandla vuxna med **Merkelcellskarcinom**, en sällsynt typ av **hudcancer**. Det ges när canceren har spritt sig eller kommit tillbaka och inte kan behandlas med operation eller strålbehandling.

2. Vad du behöver veta innan du ges ZYNYZ

Du ska inte ges ZYNYZ

- om du är allergisk mot retifanlimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges ZYNYZ:

- om du har en sjukdom som innebär att kroppens immunsystem attackerar sina egna celler
- om du har fått genomgått en organtransplantation eller fått ett benmärgstransplantat (stamcellstransplantat) med stamceller från en annan person
- om du har lungproblem eller andningssvårigheter
- om du har lever- eller njurproblem
- om du har diabetes.

Tala omedelbart om för läkare om du får något av följande symtom under behandlingen eller om de förvärras:

- **lunginflammation** (pneumonit), med symtom som andningssvårigheter, bröstsmärta eller hosta som förvärras.
- **tarminflammation** (kolit), med symtom som ofta förekommande diarré, ofta blandad med blod och/eller slem, tätare tarmtömningar än vanligt, blodig, svart eller tjäraktig avföring och svår smärta eller ömhet i magen (buken).
- **leverinflammation**. Symtomen innefattar ihållande illamående eller kräkningar, aptitlöshet, smärta i höger sida av magen, guldfärgning av ögonvitor och/eller hud, dåsighet, mörk urin, blödningar eller blåmärken som uppkommer lättare än normalt.
- **problem med hormonkörtlar** (såsom hypofysen, sköldkörteln och binjurarna) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar. Symtomen innefattar snabba hjärtslag, yrsel, svimning, extrem trötthet, ihållande eller ovanlig huvudvärk, viktförändring, håravfall, köldkänsla eller förstoppning.
- **typ 1-diabetes eller diabetesketoacidosis**. Symtomen på diabetes innefattar en känsla av att vara hungrigare eller törstigare än normalt, behov av att kissa ofta, viktnedgång, trötthets- eller sjukdomskänsla. Symtomen på diabetesketoacidosis innefattar svårigheter att tänka klart, sömnlighet, magsmärter, snabb och djup andning, söt eller fruktig andedräkt, söt eller metallisk smak i munnen, annorlunda urin- eller svettlukt.
- **njurinflammation**. Symtomen innefattar minskad urinmängd, skummande urin, blod i urinen eller spår av blod i urinen som kan ändra dess färg, svullna vrister eller aptitlöshet.
- **hudproblem** som kan leda till svåra hudreaktioner som kallas toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom. Symtomen innefattar utslag, klåda, blåsor på huden eller sår i munnen eller i slemhinnan i näsa, svalg eller könsorgan.
- **inflammation i andra delar av kroppen**, såsom ögonen (synförändringar), lederna, musklerna, nerver, bukspottkörteln (symtomen innefattar buksmärta, illamående eller kräkningar), eller hjärtmuskeln.
- **infusionsrelaterade reaktioner**, såsom frossa, darrningar, stelhet, feber, klåda, utslag, rodnande eller svullet ansikte, andfäddhet eller väsende/pipande andning, yrsel eller svimning.

Om du får något av ovannämnda symtom under behandlingen, försök inte behandla dem med andra läkemedel på eget bevåg. Din läkare kan:

- ge dig andra läkemedel för att förhindra komplikationer och minska dina symtom
- hålla dig under uppsikt
- avstå från att ge följande dos av ZYNYZ
- avbryta din behandling eller
- minska infusionshastigheten eller avbryta infusionen, beroende på reaktionens svårighetsgrad, om du får en infusionsrelaterad reaktion när får ZYNYZ.

Observera att de ovannämnda symtomen **ibland kommer med fördröjning** och kan uppkomma flera veckor eller månader efter din sista dos.

Avstötning av organtransplantat, även transplantat-mot-värd-reaktion, hos patienter som har fått ett benmärgstransplantat (stamcellstransplantat) med stamceller från en annan person kan leda till dödsfall. Det kan ske om du genomgår en transplantation antingen före eller efter behandling med ZYNYZ. Din läkare kommer att övervaka dig avseende dessa komplikationer.

Barn och ungdomar

ZYNYZ ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och ZYNYZ

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta gäller särskilt läkemedel som hämmar ditt immunsystem, såsom kortikosteroider, vilka kan upphäva effekten av ZYNYZ. När du väl har inlett behandling med

ZYNYZ kan läkaren förskriva kortikosteroider för att minska biverkningarna du kan få under behandlingen. Detta kommer inte att påverka läkemedlets effekt.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen av ZYNYZ.

Graviditet

Du får inte ges ZYNYZ om du är gravid, såvida inte din läkare specifikt rekommenderar det. ZYNYZ kan orsaka fosterskada eller fosterdöd. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

Amning

Det är okänt om ZYNYZ passerar över i bröstmjolk. En risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Rådfråga din läkare om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

ZYNYZ kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig trött ska du inte framföra fordon eller använda maskiner förrän du mår bättre.

ZYNYZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan du ges ZYNYZ blandas dock läkemedlet med en lösning som kan innehålla natrium. Tala med din läkare om du har ordinerats en saltfattig kost.

3. Hur du ges ZYNYZ

Du kommer att få ZYNYZ på ett sjukhus eller en klinik, under överinseende av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Rekommenderad dos av ZYNYZ är 500 mg var 4:e vecka.

Läkaren kommer att ge dig ZYNYZ som ett dropp i en ven (intravenös infusion), vilket tar ca 30 minuter.

Din läkare kommer att avgöra hur många behandlingar du behöver.

Om du missar ett besök där du skulle ha fått ZYNYZ

Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel. Kontakta läkaren eller sjukhuset omedelbart för att boka en ny tid.

Om du slutar att få ZYNYZ

Behandlingsstopp kan innebära att läkemedlets verkan upphör. Sluta inte behandlingen med ZYNYZ om du inte har diskuterat det med din läkare.

Patientkort

Viktig information från denna bipacksedel finns på patientkortet som du fått av läkaren. Det är viktigt att du har med dig detta kort och visar det för din partner eller andra personer som vårdar dig.

Om du har ytterligare frågor om behandlingen, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

ZYNYZ kan ha allvarliga biverkningar, som i vissa fall kan bli livshotande och leda till dödsfall. Dessa biverkningar kan uppkomma när som helst under behandlingen eller rentav efter att behandlingen avslutats. Du kan få fler än en biverkning samtidigt (se avsnitt 2.2 ”Varningar och försiktighet” för möjliga symtom).

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av följande **allvarliga biverkningar**:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- lunginflammation (*pneumonit*)
- tarminflammation (*kolit*)
- leverinflammation (*hepatit*)
- levercellsskada (*hepatocellulär skada*)
- plötslig njurskada (*akut njursvikt*)
- njursvikt
- infusionsrelaterade reaktioner som kan orsaka symtom såsom frossa, darrningar eller feber, klåda eller utslag, rodnande eller svullett ansikte, andfåddhet eller väsande/pipande andning, yrsel eller illamående.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i hypofysen på undersidan av hjärnan (*hypofysit*)
- syra i blodet till följd av diabetes (*diabetesketoacidosis*)
- nervskador som orsakar domningar och svaghet (*polyneuropati*)
- klämd nerv till följd av en skada på nervrötter i ryggraden (*radikulopati*)
- nervskada i struphuvudet som behövs för att andas, svälja och prata (*stämbandsförlamning*)
- inflammation i ögonen (*uveit*)
- inflammation i hornhinnan, d.v.s. den genomskinliga vävnaden längst fram på ögat (*keratit*)
- inflammation i säcken som omger hjärtat, vilket ofta orsakar skarp bröstsmärta (*perikardit*)
- inflammation i hjärtmuskeln (*myokardit*)
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*).

Övriga biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal röda blodkroppar (*anemi*)
- minskad aptit
- diarré
- illamående
- förstoppning
- utslag
- klåda i huden (*pruritus*)
- ledvärk (*artralgi*)
- trötthet (*fatigue*)
- feber (*pyrexia*).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- underaktiv sköldkörtel (*hypotyreoos*)
- överaktiv sköldkörtel (*hypertyreoos*)
- onormala känselörnimmelser, såsom stickningar eller domningar i händer eller fötter (*parestesi*)

- ökade nivåer av leverenzymmer i blodet, däribland alaninaminotransferas, aspartataminotransferas
- ökade nivåer av bilirubin i blodet
- ökade nivåer av kreatinin i blodet
- ökade nivåer tyreoidestimulerande hormon i blodet
- ökade nivåer av amylas, ett enzym som bryter ner stärkelse
- ökade nivåer av lipas, ett enzym som bryter ner fetter.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- minskad utsöndring av hormoner som producerats av binjurarna (*binjurebarksvikt*)
- sköldkörtelinflammation (*tyreoidit*)
- inflammation i gallgångarna (*kolangit*)
- ökade nivåer av bilirubin i blodet, vilket orsakar guldfärgning av ögonvitor och hud (*hyperbilirubinemi*)
- ledinflammation (*artrit*)
- muskelinflammation (*myosit*)
- inflammation i vävnader mellan muskler och hud, vilket kan orsaka svullnad i huden (*eosinofil fasciit*)
- inflammation i musklerna, vilket orsakar smärta eller stelhet (*polymyalgia reumatika*)
- minskade nivåer tyreoidestimulerande hormon i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZYNYZ ska förvaras

Du kommer att få ZYNYZ på ett sjukhus eller en klinik, och hälso- och sjukvårdspersonalen ansvarar för förvaringen av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskas etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den beredda infusionslösningen kan förvaras i högst 24 timmar vid 2°C-8°C eller i 8 timmar vid 20°C-25°C, från tidpunkten för beredning fram till slutet av infusionen.

Spara inte eventuellt oanvänt läkemedel för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är retifanlimab.
1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 25 mg retifanlimab.
En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 500 mg retifanlimab.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetattrihydrat (E262), ättiksyra, (koncentrerad) (E260), sackaros, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”ZYNYZ innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ZYNYZ ett klart till lätt opaliserande, färglöst till svagt gult koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Läkemedlet finns i en förpackning innehållande 1 injektionsflaska av glas med 20 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

- Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Retifanlimab är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning utan synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 20 ml (500 mg) retifanlimabkoncentrat ur injektionsflaskan och för över det i en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 1,4 mg/ml till 10 mg/ml. Använd infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och di-2-etylhexylftalat (DEHP), polyolefinsampolymer, polyolefin med polyamid eller etylvinylacetat.
- Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända infusionspåsen. Skaka inte infusionspåsen.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska den spädda lösningen användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats:
 - i 8 timmar i rumstemperatur (20°C-25°C) (inklusive infusionstiden).
ELLER
 - i 24 timmar i kylskåp (2°C-8°C). Om den spädda lösningen förvarats i kylskåp, låt den anta rumstemperatur före administrering. Den spädda lösningen måste administreras inom 4 timmar (inklusive infusionstiden) efter att den tagits ut ur kylskåpet. Får ej frysas.
- Kassera om den spädda lösningen är missfärgad eller innehåller främmande partiklar utöver spårmängder av halvgenomskinliga till vita partiklar.
- Administrera retifanlimablösningen genom intravenös infusion under 30 minuter med ett inbyggt eller anslutet, sterilt, icke-pyrogen filter av polyetersulfon, polyvinylidenfluorid eller cellulosaacetat med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 mikrometer) eller ett inbyggt eller anslutet meshfilter med en porstorlek på 15 mikrometer.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma infusions slang.

Destruktion

- Retifanlimab är endast avsett för engångsbruk; kassera eventuellt oanvänt läkemedel i injektionsflaskan.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.