

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYNYZ 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg retifanlimabu.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg retifanlimabu.

Retifanlimab je imunoglobulin G4 (IgG4), humanizovaná monoklonální protilátka proti proteinu 1 programované buněčné smrti (PD-1) produkovaná v suspenzní kultuře ovariálních buněk křečička čínského (CHO) rekombinantní technologií DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 5,1 a osmolalitou mezi 275 a 355 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ZYNYZ je indikován jako monoterapie k léčbě první volby dospělých pacientů s metastazujícím nebo rekurentním lokálně pokročilým karcinomem z Merkelových buněk (MCC), u kterého nelze provést chirurgický zákrok ani radioterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě nádorových onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka je 500 mg retifanlimabu každé 4 týdny, podávaná jako intravenózní infuze po dobu 30 minut. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, a to nejvýše po dobu 2 let.

Úpravy dávky

Zvýšení nebo snížení dávky retifanlimabu není indikováno.

Doporučené úpravy dávky ke zvládnutí imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1 (viz také body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Pneumonitida	Stupeň 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit.
Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1.
	Rekurentní stupeň 3, nebo stupeň 4	Trvale vysadit.
Hepatitida bez nádorového postižení jater NEBO zvýšený celkový bilirubin	Stupeň 3 s AST nebo ALT vyšší než 3násobek, ale ne vyšší než 8násobek ULN NEBO Zvýšení TB na více než 1,5násobek až 3násobek ULN	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Trvale vysadit, nedojde-li do 12 týdnů od nasazení steroidů ke zmírnění příznaků nebo nelze-li do 12 týdnů od nasazení steroidů snížit dávku prednisonu na méně než 10 mg/den (nebo ekvivalent).
	Stupeň 4 se zvýšením AST nebo ALT na více než 8násobek ULN NEBO TB vyšší než 3násobek ULN	Trvale vysadit.
Hepatitida s nádorovým postižením jater NEBO zvýšený celkový bilirubin	Stupeň 3 s AST nebo ALT vyšší než 5násobek až do 10násobku ULN NEBO TB vyšší než 1,5násobek, ale ne vyšší než 3násobek ULN	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Trvale vysadit, nedojde-li do 12 týdnů od nasazení steroidů ke zmírnění příznaků nebo nelze-li do 12 týdnů od nasazení steroidů snížit dávku prednisonu na méně než 10 mg/den (nebo ekvivalent).
	Stupeň 4 se zvýšením AST nebo ALT na více než 10násobek ULN NEBO TB vyšší než 3násobek ULN	Trvale vysadit.
Endokrinopatie • adrenální insuficience • hypotyreóza • hypertyreóza • diabetes mellitus 1. typu • hyperglykemie • hypofyzitida	Adrenální insuficience stupně 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1 nebo nebudou jinak klinicky stabilní.
	Adrenální insuficience stupně 3 nebo 4	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Trvale vysadit, nedojde-li do 12 týdnů od nasazení steroidů ke zmírnění příznaků nebo nelze-li do 12 týdnů od nasazení steroidů snížit dávku prednisonu na méně než 10 mg/den (nebo ekvivalent).
	Hypotyreóza stupně 3 nebo 4	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1 nebo nebudou jinak klinicky stabilní.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
	Hypertyreóza stupně 3 nebo 4	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1 nebo nebudou jinak klinicky stabilní.
	Diabetes mellitus 1. typu stupně 3 nebo 4 (nebo hyperglykemie)	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1 nebo nebudou jinak klinicky stabilní.
	Hypofyzitida stupně 2 (asymptomatická)	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Lze obnovit po stabilizaci hormonální substituční léčbou.
	Hypofyzitida stupně 2 (symptomatická, např. bolesti hlavy, poruchy zraku)	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Lze obnovit po stabilizaci hormonální substituční léčbou, je-li indikována, a ukončení snižování dávky steroidů.
	Hypofyzitida stupně 3 nebo 4 (symptomatická)	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1. Trvale vysadit, nedejde-li do 12 týdnů od nasazení steroidů ke zmírnění příznaků nebo nelze-li do 12 týdnů od nasazení steroidů snížit dávku prednisonu na méně než 10 mg/den (nebo ekvivalent).
Nefritida s dysfunkcí ledvin	Zvýšení kreatininu v krvi stupně 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1.
	Zvýšení kreatininu v krvi stupně 3 nebo 4	Trvale vysadit. ^b
Kožní reakce	Stupeň 3 nebo podezření na SJS nebo podezření na TEN	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1.
	Přetrvávající stupeň 2 (≥ 2 týdny) Stupeň 4 nebo potvrzený SJS nebo potvrzená TEN	Trvale vysadit.
Myokarditida	Potvrzený stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale vysadit.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (včetně myozitidy, encefalitidy, demyelinizační neuropatie, Guillainova-Barrého syndromu, sarkoidózy, autoimunitní hemolytické anémie, pankreatitidy, uveitidy, diabetické ketoacidózy, artralgie)	Stupeň 3	Přerušit, dokud se nežádoucí účinky nezmírní na stupně 0-1.
	Stupeň 4	Trvale vysadit.
Přetrvávající imunitně zprostředkované nežádoucí účinky stupně 2 nebo 3 (kromě endokrinopatií)	Stupeň 2 nebo 3 (≥ 12 týdnů po poslední dávce)	Trvale vysadit.
	Rekurentní stupeň 3 nebo stupeň 4	
	Rekurentní pneumonitida stupně 2	
Reakce související s infuzí	Stupeň 1	Přerušit nebo zpomalit rychlost infuze.
	Stupeň 2	První výskyt: Přerušit infuzi, a pokud příznaky do 1 hodiny vymizí, obnovit při 50 % původní rychlosti. Následné výskyty po doporučené profylaxi: trvale vysadit.
	Stupeň 3	Trvale vysadit. Při rychlé odpovědi na symptomatickou léčbu a /nebo na krátké přerušení infuze není nutné retifanlimab trvale vysadit.
	Stupeň 4	Trvale vysadit.

AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alaninaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot; TB = celkový bilirubin; SJS = Stevensův-Johnsonův syndrom; TEN = toxická epidermální nekrolýza.

^a Toxicita klasifikována podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), verze 5.

^b Trvale vysadit pouze v případech, že se retifanlimab přímo podílí na renální toxicitě.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek ZYNYZ mají být obeznámeni s kartou pacienta, na které je vysvětleno, co má pacient dělat, objeví-li se u něj jakékoli příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, a informovat o této kartě pacienta. Karta pacienta bude poskytnuta každému pacientovi léčenému retifanlimabem.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů starších 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) není k dispozici dostatek údajů a u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu nejsou k dispozici žádné údaje, takže nelze provést žádné doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není k dispozici dostatek údajů a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje, takže nelze provést žádné doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití retifanlimabu u dětí a dospívajících mladších 18 let s karcinomem z Merkelových buněk není relevantní.

Způsob podání

Přípravek ZYNYZ je určen k intravenóznímu podání. Musí být naředěn a podáván intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

Přípravek ZYNYZ se nesmí podávat jako intravenózní injekce nebo bolus.

Přípravek ZYNYZ je nutné podávat pouze intravenózní linkou obsahující sterilní, nepyrogenní, 0,2 mikrometrový až 5 mikrometrový in-line nebo přídavný filtr z polyethersulfonu s nízkou vazbou na proteiny, polyvinylidenfluoridu nebo acetátu celulózy nebo 15 mikrometrový síťový in-line nebo přídavný filtr. Stejnou infuzní linkou se nemají souběžně podávat jiné léčivé přípravky.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

U pacientů léčených retifanlimabem se mohou objevit imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo fatální. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mohou objevit v jakémkoli orgánu nebo tkáni a mohou postihnout více než jeden tělesný systém současně. Přestože se imunitně zprostředkované nežádoucí účinky obvykle vyskytují během léčby, příznaky se mohou projevit také po ukončení léčby. Významné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky uvedené v této části nezahrnují všechny možné nežádoucí účinky související s imunitou.

Pro zajištění bezpečného použití retifanlimabu je nezbytná včasná identifikace a zvládnutí imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. Na začátku léčby je třeba provést krevní testy, včetně jaterních testů a testů funkce štítné žlázy, a pravidelně je opakovat během léčby. V případě podezření

na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky je třeba zajistit jejich odpovídající posouzení, včetně odborné konzultace, pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin.

Na základě závažnosti nežádoucího účinku se má léčba retifanlimabem přerušit nebo trvale vysadit a mají se podat kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku) nebo jiná vhodná léčba. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 se má zahájit snižování dávky kortikosteroidů a pokračovat v něm po dobu nejméně 1 měsíce (viz tabulka 1).

Pneumonitida související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byla hlášena pneumonitida související s imunitou (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu je třeba potvrdit rentgenovým snímkem a vyloučit jiné příčiny. Pneumonitida má být řešena úpravami léčby retifanlimabem a kortikosteroidy (viz tabulka 1).

Kolitida související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byla hlášena kolitida související s imunitou (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy a řešit je úpravami léčby retifanlimabem, antidiarhoiky a kortikosteroidy (viz tabulka 1).

Hepatitida související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byla hlášena hepatitida související s imunitou (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je třeba u pacientů sledovat abnormální jaterní testy podle indikace na základě klinického vyhodnocení a řešit je úpravami léčby retifanlimabem a kortikosteroidy (viz tabulka 1). V případě hepatitidy stupně 1 se má monitorování jaterních testů zvýšit na dvakrát týdně, dokud se jaterní testy nevrátí k výchozímu stavu.

Endokrinopatie související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byly hlášeny endokrinopatie související s imunitou včetně hypotyreózy, hypertyreózy, adrenální insuficience, hypofyzitidy a diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je třeba u pacientů sledovat abnormální testy funkce štítné žlázy a kortizol podle indikace na základě příznaků a/nebo poklesu tyreostimulačního hormonu.

Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientů léčených retifanlimabem byly hlášeny hypotyreóza a hypertyreóza související s imunitou (včetně tyreoiditidy). Hypotyreóza a hypertyreóza související s imunitou (včetně tyreoiditidy) se má řešit úpravami léčby retifanlimabem, jak je doporučeno v tabulce 1.

Hypofyzitida

U pacientů léčených retifanlimabem byla pozorována hypofyzitida související s imunitou (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky hypofyzitidy a řešit je úpravami léčby retifanlimabem, kortikosteroidy a hormonální substituční terapií podle klinické indikace (viz tabulka 1).

Adrenální insuficience

U pacientů léčených retifanlimabem byla hlášena adrenální insuficience související s imunitou. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky adrenální insuficience a řešit je kortikosteroidy a hormonální substituční terapií podle klinické indikace (viz tabulka 1).

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených inhibitory PD-1 byl pozorován diabetes mellitus 1. typu související s imunitou (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat hyperglykémii a známky a příznaky onemocnění diabetes mellitus podle indikace na základě klinického vyhodnocení a řešit je perorálními antidiabetiky nebo inzulinem a úpravami léčby retifanlimabem (viz tabulka 1).

Nefritida související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byla hlášena nefritida související s imunitou (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat změny funkce ledvin a řešit je úpravami léčby retifanlimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Kožní reakce související s imunitou

U pacientů léčených retifanlimabem byly hlášeny kožní reakce související s imunitou, jako je toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.8). U pacientů léčených inhibitory PD-1 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kožních reakcí. Kožní reakce související s imunitou mají být řešeny tak, jak je doporučeno v tabulce 1.

Při zvažování použití retifanlimabu u pacienta, u kterého se dříve vyskytly závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky při předchozí léčbě jinými inhibitory kontrolních bodů, je třeba postupovat s opatrností.

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

U pacientů léčených retifanlimabem v klinických studiích byly hlášeny klinicky významné Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky včetně uveitidy, artritidy, myozitidy, demyelinizační polyneuropatie (např. Guillainův-Barrého syndrom), pankreatitidy a myokarditidy (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a řešit je úpravami léčby retifanlimabem, jak je popsáno v bodě 4.2.

Reakce související s infuzí

Stejně jako jiné terapeutické proteiny může i retifanlimab způsobit reakce související s infuzí, z nichž některé mohou být závažné. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí. Na základě závažnosti reakce a odpovědi na léčbu je třeba léčbu retifanlimabem přerušit nebo zpomalit rychlost infuze nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých se dříve vyskytly klinicky významné reakce na infuze terapeutických proteinů, je třeba zvážit premedikaci antipyretiky a/nebo antihistaminiky (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky související s transplantací

Rejekce transplantovaného solidního orgánu

U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla při postmarketingovém sledování hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba retifanlimabem může riziko rejekce transplantovaného solidního orgánu zvýšit. U těchto pacientů je třeba zvážit přínos léčby retifanlimabem oproti riziku možné rejekce orgánu.

Komplikace alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT)

U pacientů, kteří před zahájením léčby protilátkami blokujícími receptor PD-1/PD-L1 nebo po ní podstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk, se mohou vyskytnout fatální a jiné závažné komplikace. Ke komplikacím souvisejícím s transplantací patří hyperakutní reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), akutní GvHD, chronická GvHD, venookluzivní jaterní nemoc po přípravném režimu se sníženou intenzitou a febrilní syndrom vyžadující podání steroidů (bez identifikované příčiny infekce). Tyto komplikace se mohou objevit navzdory intervenční terapii mezi bloádou PD-1/PD-L1 a alogenní HSCT. U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky komplikací souvisejících s transplantací a v případě potřeby okamžitě zasáhnout. Je třeba zvážit přínos oproti rizikům léčby protilátkou blokující receptor PD-1/PD-L1 před nebo po alogenní HSCT.

Pacienti vyloučení z klinického programu

Z klinického programu byli vyloučeni pacienti s následujícím stavem: výchozí skóre výkonnosti podle skupiny *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ; symptomatické metastázy v centrálním nervovém systému; předchozí imunoterapie nebo autoimunitní onemocnění, které vyžadovaly systémovou terapii imunosupresiv; další malignity v anamnéze v posledních 3 letech; orgánová transplantace nebo aktivní infekční hepatitida. Vyloučení byli rovněž pacienti s nekontrolovanou

infekcí HIV (počet CD4+ < 300 buněk/μl, detekovatelná virová nálož nebo pacienti neléčení vysoce aktivní antiretrovirovou terapií).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S retifanlimabem nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že retifanlimab je odstraňován z oběhu prostřednictvím katabolismu, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce.

Před zahájením léčby retifanlimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv s výjimkou fyziologických dávek systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku), a to z důvodu jejich možného narušení farmakodynamické aktivity a účinnosti retifanlimabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze však použít po zahájení léčby retifanlimabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4).

Nepředpokládá se, že by retifanlimab byl ovlivňován nebo naopak způsoboval lékové interakce zahrnující lékové transportéry nebo enzymy CYP.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby retifanlimabem a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce retifanlimabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání retifanlimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s retifanlimabem provedeny. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice dráhy PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkované rejekce vyvíjejícího se plodu, což vede k úmrtí plodu. Retifanlimab proto může na základě mechanismu účinku způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě. Je známo, že lidské imunoglobuliny IgG4 procházejí placentou; retifanlimab má tedy potenciál přenosu z matky na vyvíjející se plod. Podávání přípravku ZYNYZ se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se retifanlimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o vylučování retifanlimabu do mateřského mléka u zvířat nejsou dostatečné.

Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po narození vylučují do mateřského mléka a brzy poté se jejich koncentrace značně sníží; proto riziko pro kojené děti během tohoto krátkého období nelze vyloučit. Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda v tomto konkrétním období ukončit/přerušit podávání retifanlimabu nebo přerušit kojení. Poté lze retifanlimab používat v období kojení, je-li to klinicky nutné.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o možných účincích retifanlimabu na fertilitu. Reprodukční studie na zvířatech hodnotící vliv retifanlimabu na fertilitu nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ZYNYZ má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), je třeba pacienty poučit, aby při řízení nebo obsluze strojů byli opatrní, dokud si nebudou jisti, že retifanlimab na ně nemá nepříznivý vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

U retifanlimabu se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. Většina z nich, včetně závažných reakcí, ustoupila po zahájení vhodné léčby nebo vysazení retifanlimabu (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (35,4 %), vyrážka (18,8 %), průjem (18,6 %), anémie (16,2 %), pruritus (15,9 %), artralgie (13,3 %), zácpa (13,3 %), nauzea (13,3 %), pyrexie (13,1 %) a snížená chuť k jídlu (12,6 %). Nežádoucí účinky byly závažné u 11,7 % pacientů, přičemž většina závažných nežádoucích účinků byly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky.

U 8 % pacientů byl přípravek ZYNYZ z důvodu nežádoucích účinků, z nichž většina byla imunitně zprostředkovaných, trvale vysazen.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost retifanlimabu byla hodnocena u 452 pacientů s pokročilými solidními malignitami, kterým byla podávána doporučená dávka 500 mg každé 4 týdny, včetně 107 pacientů s metastazujícím nebo rekurentním lokálně pokročilým MCC. Medián doby trvání léčby byl 5,4 měsíců (rozmezí 1 den–27 měsíců). Níže uvedené frekvence vycházejí ze všech hlášených nežádoucích účinků, bez ohledu na posouzení příčinné souvislosti zkoušejícím.

Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesajícího výskytu.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených retifanlimabem (n = 452)

Třídy orgánových systémů	Četnost všech stupňů	Četnost stupňů 3-4
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté anémie ^a	Časté anémie ^a
Endokrinní poruchy	Časté hypotyreóza hypertyreóza Méně časté adrenální insuficience tyreoiditida ^b hypofyzitida diabetes mellitus 1. typu ^c	Méně časté adrenální insuficience hypofyzitida diabetes mellitus 1. typu ^c
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté snížená chuť k jídlu	Méně časté snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté parestzie Méně časté polyneuropatie ^d radikulopatie obrna hlasivek	Méně časté polyneuropatie ^d radikulopatie

Třídy orgánových systémů	Četnost všech stupňů	Četnost stupňů 3-4
Poruchy oka	Méně časté uveitida ^e keratitida	Méně časté uveitida ^e
Srdeční poruchy	Méně časté perikarditida myokarditida	Méně časté myokarditida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté pneumonitida ^f	Méně časté pneumonitida ^f
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté průjem nauzea zácpa Časté kolitida ^g Méně časté pankreatitida	Méně časté průjem pankreatitida kolitida ^g
Poruchy jater a žlučových cest	Časté hepatocelulární poškození hepatitida ^h Méně časté hyperbilirubinemie cholangitida	Méně časté hepatitida ^h hepatocelulární poškození cholangitida hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté vyrážka ⁱ pruritus	Časté vyrážka ⁱ
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté artralgie Méně časté artritida ^j myozitida eozinofilní fasciitida polymyalgia rheumatica	Méně časté artralgie artritida ^j myozitida eozinofilní fasciitida
Poruchy ledvin a močových cest	Časté akutní poškození ledvin renální selhání Méně časté tubulointersticiální nefritida	Méně časté akutní poškození ledvin tubulointersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté únava ^k pyrexie	Časté únava ^k Méně časté pyrexie

Třídy orgánových systémů	Četnost všech stupňů	Četnost stupňů 3-4
Vyšetření	Časté zvýšené aminotransferázy ^l zvýšený kreatinin v krvi zvýšená amyláza zvýšená lipáza zvýšený bilirubin v krvi zvýšený tyreostimulační hormon v krvi Méně časté snížený tyreostimulační hormon v krvi	Časté zvýšené aminotransferázy ^l Méně časté zvýšený bilirubin v krvi zvýšená lipáza zvýšený kreatinin v krvi zvýšená amyláza
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté reakce související s infuzí ^m	Méně časté reakce související s infuzí ^m

^a Zahrnuje anémii, anémii z nedostatku železa, anémii u maligních onemocnění a deficit vitamínu B12

^b Zahrnuje tyreoiditidu a autoimunitní tyreoiditidu

^c Zahrnuje diabetickou ketoacidózu

^d Zahrnuje polyneuropatii a demyelinizační polyneuropatii

^e Zahrnuje uveitidu a iritidu

^f Zahrnuje pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění, organizující se pneumonii a plicní infiltraci

^g Zahrnuje imunitně zprostředkovanou enterokolitidu

^h Zahrnuje hepatitidu a autoimunitní hepatitidu

ⁱ Zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, svědící vyrážku, dermatitidu, psoriázu, makulózní vyrážku, papulózní vyrážku, lichenoidní keratózu, pustulózní vyrážku, bulózní dermatitidu, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, toxickou epidermální nekrolýzu a toxický kožní výsev

^j Zahrnuje artritidu a polyartritidu

^k Zahrnuje astenii a únavu

^l Zahrnuje zvýšené aminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy a zvýšení aspartátaminotransferázy

^m Zahrnuje lékovou hypersenzitivitu a reakci související s infuzí

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vybrané nežádoucí účinky popsané níže vycházejí z údajů o bezpečnosti retifanlimabu získaných v souhrnné populaci 452 pacientů s pokročilými solidními malignitami, u níž byla sledována bezpečnost, včetně pacientů s metastazujícím nebo rekurentním lokálně pokročilým MCC. Pokyny ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.2.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (viz bod 4.4)

Pneumonitida související s imunitou

Pneumonitida související s imunitou se vyskytla u 3,1 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 1,3 % pacientů se stupněm 2, 0,9 % pacientů se stupněm 3 a 0,2 % pacientů se stupněm 5. Medián doby do nástupu pneumonitidy činil 100 dnů (rozmezí 43–673 dnů). Pneumonitida vedla k přerušení léčby retifanlimabem u 0,2 % pacientů. 71,4 % pacientů s pneumonitidou dostávalo systémové kortikosteroidy. Pneumonitida odezněla u 78,6 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 37 dnů (rozmezí 9–104 dnů).

Kolitida související s imunitou

Kolitida související s imunitou se vyskytla u 2,7 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 1,1 % pacientů se stupněm 2, 0,4 % pacientů se stupněm 3 a 0,2 % pacientů se stupněm 4. Medián doby do nástupu kolitidy činil 165,5 dnů (rozmezí 11–749 dnů). Kolitida vedla k ukončení léčby retifanlimabem u 0,9 % pacientů. 75 % pacientů s kolitidou dostávalo systémové kortikosteroidy a 8,3 % pacientů s kolitidou dostávalo jiné imunosupresivum (infliximab). Kolitida odezněla u 66,7 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 83,5 dnů (rozmezí 15–675 dnů).

Nefritida související s imunitou

Nefritida související s imunitou se vyskytla u 2 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 0,4 % pacientů se stupněm 2, 1,1 % pacientů se stupněm 3 a 0,4 % pacientů se stupněm 4. Medián doby do nástupu nefritidy činil 176 dnů (rozmezí 15–515 dnů). Nefritida vedla k ukončení léčby retifanlimabem u 1,1 % pacientů. 66,7 % pacientů s nefritidou dostávalo systémové kortikosteroidy. Nefritida odezněla u 44,4 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 22,5 dnů (rozmezí 9–136 dnů).

Endokrinopatie související s imunitou

Hypotyreóza se vyskytla u 10,2 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 4,9 % pacientů se stupněm 2. Medián doby do nástupu hypotyreózy činil 88 dnů (rozmezí 1–505 dnů). Žádná z těchto příhod nevedla k ukončení léčby retifanlimabem. Hypotyreóza odezněla u 32,6 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 56 dnů (rozmezí 2–224 dnů).

Hypertyreóza se vyskytla u 5,8 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 2,7 % pacientů se stupněm 2. Medián doby do nástupu hypertyreózy činil 55,5 dnů (rozmezí 8–575 dnů). Žádná z těchto příhod nevedla k ukončení léčby retifanlimabem. Hypertyreóza odezněla u 61,5 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 74 dnů (rozmezí 15–295 dnů).

Hypofyzitida se vyskytla u 0,7 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 0,4 % pacientů se stupněm 2 a 0,2 % pacientů se stupněm 3. Medián doby do nástupu hypofyzitidy činil 308 dnů (rozmezí 266–377 dnů). Hypofyzitida vedla k ukončení léčby retifanlimabem u 0,2 % pacientů. Hypofyzitida odezněla u 33,3 % pacientů, přičemž doba do odeznění byla 6 dnů.

Adrenální insuficience se vyskytla u 0,9 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 0,4 % pacientů se stupněm 2 a 0,4 % pacientů se stupněm 3. Medián doby do nástupu adrenální insuficience činil 220,5 dnů (rozmezí 146–275 dnů). Žádná z těchto příhod nevedla k ukončení léčby retifanlimabem. Adrenální insuficience odezněla u 25 % pacientů, přičemž doba do odeznění byla 12 dnů.

Diabetes mellitus 1. typu, který se projevuje jako diabetická ketoacidóza (stupeň 3), se vyskytl u 0,2 % pacientů léčených retifanlimabem. Doba do nástupu diabetické ketoacidózy činila 284 dní. Příhoda nevedla k přerušení léčby retifanlimabem a odzněla během 6 dnů.

Hepatitida související s imunitou

Hepatitida související s imunitou se vyskytla u 3,5 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 0,9 % pacientů se stupněm 2, 2,4 % pacientů se stupněm 3 a 0,2 % pacientů se stupněm 4. Medián doby do nástupu hepatitidy činil 70,5 dnů (rozmezí 8–580 dnů). Hepatitida vedla k ukončení léčby retifanlimabem u 1,5 % pacientů. 81,3 % pacientů s hepatitidou dostávalo systémové kortikosteroidy a 6,3 % pacientů s kolitidou dostávalo jiné imunosupresivum (mofetil-mykofenolát). Hepatitida odezněla u 56,3 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 22 dnů (rozmezí 6–104 dnů).

Kožní reakce související s imunitou

Kožní reakce související s imunitou se vyskytly u 9,5 % pacientů léčených retifanlimabem, což zahrnuje 8 % pacientů se stupněm 2, 1,1 % pacientů se stupněm 3 a 0,2 % pacientů se stupněm 4. Medián doby do nástupu kožních reakcí činil 86 dnů (rozmezí 2–589 dnů). Kožní reakce vedly k ukončení léčby retifanlimabem u 0,7 % pacientů. 32,6 % pacientů s kožními reakcemi dostávalo systémové kortikosteroidy. Kožní reakce odezněly u 72,1 % pacientů, přičemž medián doby do odeznění byl 37 dnů (rozmezí 3–470 dnů).

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se vyskytly u 6,2 % pacientů, což zahrnuje 2,2 % pacientů se stupněm 2 a 0,4 % pacientů se stupněm 3. Reakce související s infuzí vedly k ukončení léčby retifanlimabem u 0,4 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory PD-1/PD-L1 (protein 1 programované buněčné smrti/ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF10

Mechanismus účinku

Retifanlimab je monoklonální protilátka proti imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na receptor programované smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Spojení PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány antigen prezentujícími buňkami a mohou být exprimovány nádorovými buňkami a/nebo jinými buňkami v nádorovém mikroprostředí, vede k inhibici funkce T-buněk, jako je proliferace, sekrece cytokinů a cytotoxická aktivita. Retifanlimab se váže na receptor PD-1, blokuje interakci s jeho ligandy PD-L1 a PD L2 a zesiluje aktivitu T-buněk.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Vzácně byly detekovány protilátky proti léku (ADA). Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost retifanlimabu byla hodnocena ve studii PODIUM-201, otevřeně, jednoramenně, multiregionální studii, do které byli zařazeni pacienti s metastazujícím nebo rekurentním lokálně pokročilým MCC, kterým k léčbě jejich pokročilého onemocnění dosud nebyla podávána systémová léčba. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem, který vyžadoval imunosupresi, těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin, klinicky významným srdečním onemocněním, orgánovou transplantací v anamnéze nebo výkonnostním skóre podle skupiny *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (PS) ≥ 2 byli pro studii nezpůsobilí. Pacienti, kteří byli HIV pozitivní, měli nedetekovatelnou virovou nálož, počet CD4+ ≥ 300 buněk/mikrolitr a dostávali antiretrovirovou terapii, byli způsobilí.

Pacienti dostávali retifanlimab v dávce 500 mg každé 4 týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, a to po dobu maximálně 2 let. Hodnocení účinnosti bylo v prvním roce léčby prováděno každých 8 týdnů a poté každých 12 týdnů. Hlavní parametr hodnocení účinnosti míry potvrzené objektivní odpovědi a doba trvání odpovědi byly hodnoceny nezávislou ústřední hodnotící komisí podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1. Všechny probíhající odpovědi byly sledovány po dobu minimálně 12 měsíců.

Účinnost byla analyzována celkem u 101 pacientů. Medián věku zařazených pacientů činil 71,1 let (rozmezí 38–90 let), přičemž 39 pacientů (39 %) bylo starších 75 let; 67,3 % pacientů byli muži, všichni až na jednoho pacienta byli běloši a stav výkonnosti podle skupiny *Eastern Cooperative Oncology Group* byl 0 (73,3 %) nebo 1 (26,7 %). U 37 % pacientů bylo hlášeno, že v minulosti podstoupili radioterapii, a 68,3 % pacientů podstoupilo operaci. Devadesát procent pacientů mělo

metastazující onemocnění. Jeden pacient byl HIV pozitivní. Většina testovaných vzorků nádorů (72,3 %) byla pozitivní na polyomavirus Merkelových buněk (MCPyV).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3. Medián doby trvání léčby byl 10,3 měsíců (rozmezí 1 den – 24,8 měsíců).

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii POD1UM-201 u pacientů s metastazujícím nebo rekurentním lokálně pokročilým MCC

Cílový parametr	ZYNYZ (n = 101)
Míra objektivní odpovědi^a	
Míra objektivní odpovědi (95% CI)	53,5 % (43,3; 63,5)
Úplná odpověď	16,8 %
Částečná odpověď	36,6 %
Doba trvání odpovědi	
Medián v měsících (95% CI)	25,3 (14,2; NE)
Minimum, maximum (měsíce)	1,1; 38,7+

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; + označuje průběžnou odpověď.

Medián doby následného sledování: 17,6 měsíců (rozmezí 1,1–38,7 měsíců).

Účinnost a stav PD-L1/MCPyV

Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na stav PD-L1 nebo MCPyV. V tabulce 4 je uveden souhrn objektivní míry odpovědi na základě exprese PD-L1 v nádoru a stavu MCPyV u pacientů s MCC dosud neléčených chemoterapií s výsledky centrálních biomarkerů ve studii POD1UM-201.

Tabulka 4: Míry objektivní odpovědi na základě exprese PD-L1 v nádoru a stavu MCPyV

	ZYNYZ Míry objektivní odpovědi (95% CI) n = 101
Expres PD-L1^a při ukončení sběru dat ≥ 1 %	
pozitivní (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
negativní nebo chybějící (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
Stav MCPyV	
pozitivní (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
negativní, nejasný nebo chybějící (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = polyomavirus Merkelových buněk.

^a Expres PD-L1 byla stanovena pomocí IHC s použitím interpretace dle kombinovaného pozitivního skóre (Combined Positive Score, CPS)

Starší populace

Ze 101 pacientů léčených retifanlimabem v populaci, v níž byla sledována účinnost, bylo 76,2 % (77/101) pacientů starších 65 let a 38,6 % (39/101) pacientů starších 75 let. Míra objektivní odpovědi v těchto věkových skupinách byla 55,8 % (95% CI: 44,1; 67,2), resp. 48,7 % (95% CI: 32,4; 65,2).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZYNYZ u všech podskupin pediatrické populace při léčbě MCC. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) retifanlimabu byla charakterizována pomocí populační farmakokinetické analýzy, přičemž údaje o koncentraci byly získány od 634 pacientů s různými druhy nádorového

onemocnění, kterým byl podáván retifanlimab v dávkách 1, 3, 10 mg/kg každé 2 týdny, 375 mg každé 3 týdny nebo 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg a 750 mg každé 4 týdny. Hodnota AUC byla ve studovaném rozmezí dávky úměrná dávce. Geometrický průměr (CV %) hodnot $C_{\max}$ a AUC v ustáleném stavu u doporučené dávky 500 mg každé 4 týdny činil 193 mg/l (24,1 %) a 2 190 den*mg/l (32,4 %).

Distribuce

Geometrická průměrná hodnota (CV %) distribučního objemu v ustáleném stavu je 6,1 l (20,2 %).

Biotransformace

Metabolická cesta retifanlimabu nebyla charakterizována. Předpokládá se, že retifanlimab je katabolizován procesy degradace proteinů.

Eliminace

V populačních farmakokinetických analýzách byl odhadnut geometrický průměr (CV %) clearance 0,314 l/den (36 %), bez zohlednění časově proměnlivé části clearance, s poločasem 14,6 dní (31,5 %), resp. 18,7 dní (28,7 %), po první dávce, resp. v ustáleném stavu.

Zvláštní populace pacientů

Nepředpokládá se, že na farmakokinetiku retifanlimabu mají klinicky významné účinky následující faktory: věk (rozmezí 18 až 94 let), tělesná hmotnost (35 až 133 kg), pohlaví, rasa nebo nádorová zátěž.

Porucha funkce ledvin

V populačních farmakokinetických analýzách byl hodnocen vliv poruchy funkce ledvin na clearance retifanlimabu u pacientů s lehkou ($n = 277$) nebo středně těžkou ($n = 142$) poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 89 a 30 ml/min/1,73 m²; $n = 419$) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 200$). V clearance retifanlimabu nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je k dispozici jen omezené množství údajů ($n = 4$, nejnižší eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Retifanlimab nebyl hodnocen u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu.

Porucha funkce jater

V populačních farmakokinetických analýzách byl hodnocen vliv poruchy funkce jater na clearance retifanlimabu u pacientů s lehkou ($n = 78$; TB > ULN až 1,5 ULN nebo AST > ULN) poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální ($n = 555$; TB a AST $\leq$ ULN) funkcí jater. V clearance retifanlimabu nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater ($n = 1$; TB mezi 1,5- a 3,0násobkem ULN a jakákoli hodnota AST) je k dispozici jen omezené množství údajů. Retifanlimab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (TB mezi 3,0- a 10násobkem ULN a jakákoli hodnota AST).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u opic prováděných po dobu až 13 týdnů při expozicích dostatečně převyšujících klinickou expozici při doporučené dávce 500 mg retifanlimabu každé 4 týdny nebyla pozorována žádná toxikologicky významná zjištění.

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily potenciál retifanlimabu z hlediska kancerogenity nebo genotoxicity.

Reprodukční studie na zvířatech a studie vývojové toxicity nebyly s retifanlimabem provedeny. Jednou z centrálních funkcí dráhy PD-1/PD-L1 je zachovat těhotenství udržováním imunitní tolerance matky vůči plodu. U myších modelů březosti bylo prokázáno, že blokáda signalizace PD-L1 narušuje toleranci k plodu a vede ke zvýšení ztráty plodu; proto potenciální rizika podávání retifanlimabu během těhotenství zahrnují zvýšenou míru potratů nebo porodů mrtvého plodu. Jak je uvedeno v literatuře, v souvislosti s blokádou signalizace PD-1/PD-L1 nebyly zjištěny žádné malformace u potomků těchto zvířat, nicméně u knockoutovaných myší se vyskytly imunitně zprostředkované poruchy PD-1 a PD-L1. Na základě mechanismu účinku může expozice plodu retifanlimabu zvýšit riziko vzniku imunitně zprostředkovaných poruch nebo změny normální imunitní odpovědi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH) (E 262)

Ledová kyselina octová (E 260)

Sacharóza

Polysorbát 80 (E 433)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky a/nebo diluenty s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Stejnou infuzní linkou se nemají souběžně podávat jiné léčivé přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C a 8 hodin při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička třídy I uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou s povrchovou úpravou FluroTec, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem obsahující 20 ml koncentráту.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava a podání

- Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Retifanlimab je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo pozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Netřepejte injekční lahvičkou.

- Odeberte z injekční lahvičky 20 ml (500 mg) koncentráту retifanlimabu a přeneste ho do intravenózního infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), čímž připravíte zředěný roztok s konečnou koncentrací mezi 1,4 mg/ml a 10 mg/ml. Použijte infuzní vaky z polyvinylchloridu (PVC) a dioktyl-ftalátu (DEHP), polyolefinového kopolymeru, polyolefinu s polyamidem nebo kopolymeru ethylenu a vinyl-acetátu.
- Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzním vakem netřepejte.
- Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána:
 - po dobu 8 hodin při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) (včetně doby trvání infuze). NEBO
 - po dobu 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C). Pokud je naředěný roztok uchováván v chladničce, nechte ho před podáním dosáhnout pokojové teploty. Po vyjmutí z chladničky musí být naředěný roztok podán během 4 hodin (včetně doby trvání infuze). Chraňte před mrazem.
- Pokud je naředěný roztok zabarven nebo obsahuje cizí částice jiné než stopové množství průsvitných až bílých částic, zlikvidujte jej.
- Roztok retifanlimabu podávejte intravenózní infuzí po dobu 30 minut pomocí sterilního, nepyrogenního, 0,2 mikrometrů až 5 mikrometrů in-line nebo přídavného filtru z polyethersulfonu s nízkou vazbou na proteiny, polyvinylidenfluoridu nebo acetátu celulózy nebo 15 mikrometrového síťového in-line nebo přídavného filtru.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte jiné léčivé přípravky.

Likvidace

- Retifanlimab je určen pouze k jednorázovému použití; nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1800/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku ZYNYZ na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušnou národní kompetentní autoritou na obsahu a formě vzdělávacího programu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Cílem tohoto vzdělávacího programu je minimalizovat riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a optimalizovat poměr přínosů a rizik přípravku ZYNYZ. Cílem tohoto nástroje je zajistit, aby měl pacient neustále u sebe informace týkající se léčby přípravkem ZYNYZ a jeho významných rizik imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které budou tímto komunikovány i příslušným zdravotnickým pracovníkům. Informace na kartě pacienta jsou zaměřeny na známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a na příslušné kroky, které má pacient a příslušný zdravotnický pracovník podniknout.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek ZYNYZ uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou přípravek ZYNYZ předepisovat, přístup k těmto edukačním materiálům, nebo aby obdrželi:

- příbalovou informaci
- kartu pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující důležitá sdělení:

- výstražné upozornění pro zdravotnické pracovníky, kteří mají pacienta kdykoli v péči, a to i v naléhavých případech, že pacient používá přípravek ZYNYZ,
- že léčba přípravkem ZYNYZ může zvyšovat riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků,
- známky nebo příznaky důležitých rizik a kdy vyhledat pomoc zdravotnického pracovníka,
- kontaktní údaje lékaře, který pacientovi předepisuje přípravek ZYNYZ.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZYNYZ 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
retifanlimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg retifanlimabu (25 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: E 262, E 260, sacharóza, E 433, voda pro injekci
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
500 mg/20 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1800/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ZYNYZ 500 mg sterilní koncentrát
retifanlimab
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ZYNYZ 500 mg koncentrát pro infuzní roztok retifanlimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Dbejte na to, abyste měli tuto kartu během léčby přípravkem ZYNYZ neustále u sebe.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZYNYZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZYNYZ podán
3. Jak se přípravek ZYNYZ podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZYNYZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZYNYZ a k čemu se používá

Přípravek ZYNYZ obsahuje léčivou látku retifanlimab, což je monoklonální protilátka (bílkovina, která rozpozná určitou cílovou látku v těle a naváže se na ni). Přípravek ZYNYZ pomáhá imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním

Přípravek ZYNYZ se používá u dospělých k léčbě **karcinomu z Merkelových buněk**, což je vzácný typ **nádorového onemocnění kůže**. Podává se v případě, že se nádorové onemocnění rozšířilo nebo vrátilo a nelze ho léčit operací ani ozařováním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZYNYZ podán

Přípravek ZYNYZ Vám nesmí být podán,

- jestliže alergický(á) na retifanlimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ZYNYZ se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte onemocnění, kdy imunitní systém těla napadá vlastní buňky,
- jste podstoupil(a) transplantaci orgánů nebo transplantaci kostní dřeně (kmenových buněk), při které byly použity kmenové buňky dárce,
- máte potíže s plícemi nebo dýcháním,
- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte diabetes mellitus (cukrovku).

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby objeví kterýkoli z následujících příznaků nebo pokud se zhorší:

- **zánět plic** (pneumonitida), jako jsou dýchací potíže, bolest na hrudi nebo nový či zhoršující se kašel.
- **zánět střev** (kolitida), jako je častý průjem, často s krví a/nebo hlenem, častější vyprazdňování střev než obvykle, stolice, která je krvavá, černá nebo dehtovitá, a silné bolesti nebo citlivost břicha.
- **zánět jater.** Mezi příznaky patří přetrvávající pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí očního bělma a/nebo kůže, ospalost, tmavě zbarvená moč, krvácení nebo tvorba modřin snadněji než obvykle.
- **potíže se žlázami** s vnitřní sekrecí (včetně podvěsku mozkového, štítné žlázy a nadledvin), které mohou mít vliv na funkci těchto žláz. Mezi příznaky patří rychlý srdeční tep, závratě, mdloby, extrémní únava, přetrvávající nebo neobvyklé bolesti hlavy, změna tělesné hmotnosti, ztráta vlasů, pocit chladu nebo zácpa.
- **diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu nebo diabetická ketoacidóza.** Mezi příznaky cukrovky patří pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, časté močení, úbytek tělesné hmotnosti, pocit únavy nebo nevolnost. Mezi příznaky diabetické ketoacidózy patří potíže s jasným myšlením, ospalost, bolest břicha, rychlé a hluboké dýchání, dech, který je cítit sladce nebo po ovoci, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu.
- **zánět ledvin.** Mezi příznaky patří snížený objem moči, pěnivá moč, vylučování krve nebo stop krve v moči, která může změnit její barvu, oteklé kotníky nebo ztráta chuti k jídlu.
- **kožní potíže,** které mohou vést k závažné kožní reakci známé jako toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom. Mezi příznaky patří vyrážka, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na sliznici nosu, krku nebo genitálií.
- **zánět v jiných částech těla,** jako jsou oči (změny zraku), klouby, svaly, nervy, slinivka břišní (mezi příznaky patří bolest břicha, pocit na zvracení nebo zvracení), nebo srdeční sval.
- **reakce související s infuzí,** jako je zimnice, třes, třesavka, horečka, svědění, vyrážka, zarudnutí nebo otok obličeje, dušnost nebo sípání, pocit závratě nebo mdloby.

Pokud se u Vás během léčby vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, nesnažte se své příznaky léčit jinými léky sami. Váš lékař:

- Vám může dát k prevenci komplikací a zmírnění příznaků jiné léky,
- Vás může sledovat,
- může odložit další dávku přípravku ZYNYZ,
- může ukončit léčbu nebo
- může zpomalit nebo zastavit infuzi v závislosti na závažnosti reakce, pokud se u Vás během podávání přípravku ZYNYZ objeví reakce související s infuzí.

Vezměte prosím na vědomí, že výše uvedené příznaky jsou **někdy zpožděné** a mohou se objevit i za týdny nebo měsíce po poslední dávce.

Komplikace odmítnutí transplantovaného solidního orgánu, včetně reakce štěpu proti hostiteli, u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně (kmenových buněk), při níž jsou použity darované kmenové buňky, může vést k úmrtí. Mohou se objevit, pokud podstoupíte transplantaci buď před léčbou přípravkem ZYNYZ, nebo po ní. Lékař bude sledovat, zda se u Vás komplikace neobjeví.

Děti a dospívající

Přípravek ZYNYZ nemá být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože nebyl hodnocen v této skupině pacientů.

Další léčivé přípravky a přípravek ZYNYZ

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí zejména pro léky, které potlačují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, které mohou narušit účinek přípravku ZYNYZ. Po zahájení léčby

přípravkem ZYNYZ Vám lékař může předepsat kortikosteroidy ke zmírnění nežádoucích účinků, které se u Vás během léčby mohou objevit. To nebude mít vliv na účinek léku.

Antikoncepce

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a po dobu nejméně 4 měsíců po poslední dávce přípravku ZYNYZ používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Jestliže jste těhotná, přípravek ZYNYZ Vám nesmí být podáván, pokud Vám to výslovně nedoporučí lékař. Přípravek ZYNYZ může mít škodlivé účinky na nenarozené dítě nebo může způsobit jeho úmrtí. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Není známo, zda se přípravek ZYNYZ vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek ZYNYZ může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pocítíte únavu, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek ZYNYZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Avšak před tím, než Vám bude přípravek ZYNYZ podán, bude smíchán s roztokem, který může sodík obsahovat. Pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem soli, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se přípravek ZYNYZ podává

Přípravek ZYNYZ Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě nádorových onemocnění.

Doporučená dávka přípravku ZYNYZ je 500 mg každé 4 týdny.

Lékař vám podá přípravek ZYNYZ jako infuzi do žíly (nitrožilní infuzi), která bude trvat asi 30 minut.

Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Pokud zmeškáte návštěvu, na které Vám má být přípravek ZYNYZ podán

Je velmi důležité, abyste žádnou dávku tohoto léku nevynechal(a). Ihned kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici a domluvte si nový termín návštěvy.

Pokud přestanete s léčbou přípravkem ZYNYZ

Ukončení léčby může zastavit účinek léku. Nepřestávejte s léčbou přípravkem ZYNYZ bez souhlasu svého lékaře.

Karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete na kartě pacienta, kterou Vám poskytl lékař. Je důležité, abyste si tuto kartu pacienta uschoval(a) a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečovateli.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se Vaší léčby, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek ZYNYZ může mít závažné nežádoucí účinky, které se někdy mohou stát život ohrožujícími a mohou vést k úmrtí. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby nebo dokonce i po ukončení léčby. Můžete mít i více nežádoucích účinků současně (příznaky naleznete v bodě 2 „Upozornění a opatření“).

Ihned kontaktuje svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zánět plic (*pneumonitida*),
- zánět střev (*kolitida*),
- zánět jater (*hepatitida*),
- poškození jaterních buněk (*hepatocelulární poškození*),
- náhlé poškození ledvin (*akutní renální selhání*),
- selhání ledvin (*renální selhání*),
- reakce související s infuzí, které mohou způsobit příznaky, jako je zimnice, třes nebo horečka, svědění nebo vyrážka, zarudnutí nebo otok obličeje, dušnost nebo sípání, závrať nebo pocit na zvracení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zánět podvěsku mozkového nacházejícího se na spodní části mozku (*hypofyzitida*),
- přítomnost kyselin v krvi způsobená cukrovkou (*diabetická ketoacidóza*),
- poškození nervů způsobující necitlivost a slabost (*polyneuropatie*),
- uskřínutí nervu způsobené poškozením kořene nervu (nervů) v páteři (*radikulopatie*),
- poškození nervů vedoucích k hlasívkám, způsobující potíže s dýcháním, polykáním a mluvením (*obrna hlasivek*),
- zánět očí (*uveitida*),
- zánět rohovky, průhledné tkáně na přední straně oka (*keratitida*),
- zánět osrdečníku (obalu srdce), který často způsobuje ostrou bolest na hrudi (*perikarditida*),
- zánět srdečního svalu (*myokarditida*),
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*).

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následujícími četnostmi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- snížení počtu červených krvinek (*anémie*),
- snížená chuť k jídlu,
- průjem,
- pocit na zvracení,
- zácpa,
- vyrážka,
- svědění kůže (*pruritus*),
- bolest kloubů (*artralgie*),
- únava,
- horečka (*pyrexie*).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížená funkce štítné žlázy (*hypotyreóza*),
- zvýšená funkce štítné žlázy (*hypertyreóza*),
- porucha citlivosti, projevující se jako brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou (*parestezie*),
- zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi, včetně alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy,
- zvýšené krevní hladiny bilirubinu,
- zvýšené krevní hladiny kreatininu,
- zvýšené krevní hladiny tyreostimulačního hormonu,
- zvýšená hladina amylázy, což je enzym, který štěpí škroby,
- zvýšená hladina lipázy, což je enzym, který štěpí tuky.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami (*nedostatečnost nadledvin*),
- zánět štítné žlázy (*tyreoiditida*),
- zánět žlučových cest (*cholangitida*),
- zvýšená krevní hladina bilirubinu způsobující zežloutnutí očního bělma a kůže (*hyperbilirubinemie*),
- zánět kloubů (*artritida*),
- zánět svalů (*myozitida*),
- zánět tkáně mezi svaly a kůží, který může způsobit otok kůže (*eozinofilní fasciitida*),
- zánět svalů způsobující bolest nebo ztuhlost (*polymyalgia rheumatica*),
- snížené hladiny tyreostimulačního hormonu v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZYNYZ uchovávat

Přípravek ZYNYZ Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice a za jeho uchovávání budou odpovídat zdravotničtí pracovníci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po přípravě lze infuzi uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při teplotě 20 °C až 25 °C, a to od doby přípravy do ukončení infuze.

Neuchovávejte žádný nepoužitý léčivý přípravek k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZYNYZ obsahuje

- Léčivou látkou je retifanlimab.
Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 25 mg retifanlimabu.
Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg retifanlimabu.
- Dalšími složkami jsou trihydrát natrium-acetátu (E 262), ledová kyselina octová (E 260), sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek ZYNYZ obsahuje sodík“.

Jak přípravek ZYNYZ vypadá a co obsahuje toto balení

ZYNYZ je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Je k dispozici v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku s 20 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podání

- Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Retifanlimab je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo pozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Netřepejte injekční lahvičkou.
- Odeberte z injekční lahvičky 20 ml (500 mg) koncentrátu retifanlimabu a přeneste jej do intravenózního infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), čímž připravíte zředěný roztok s konečnou koncentrací mezi 1,4 mg/ml a 10 mg/ml. Použijte infuzní vaky z polyvinylchloridu (PVC) a dioktyl-ftalátu (DEHP), polyolefinového kopolymeru, polyolefinu s polyamidem nebo kopolymeru ethylenu a vinyl-acetátu.
- Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzním vakem netřepejte.
- Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána:
 - po dobu 8 hodin při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) (včetně doby trvání infuze).
NEBO
 - po dobu 24 hodin v chladniče při teplotě (2 °C až 8 °C). Pokud je naředěný roztok uchováván v chladniče, nechte ho před podáním dosáhnout pokojové teploty. Po vyjmutí z chladničky musí být naředěný roztok podán během 4 hodin (včetně doby trvání infuze). Chraňte před mrazem.
- Pokud je naředěný roztok zbarven nebo obsahuje cizí částice jiné než stopové množství průsvitných až bílých částic, zlikvidujte jej.

- Roztok retifanlimabu podávejte intravenózní infuzí po dobu 30 minut s použitím sterilního, nepyrogenního, 0,2 mikrometrů až 5 mikrometrů in-line nebo přídavného filtru z polyethersulfonu s nízkou vazbou na proteiny, polyvinylidenfluoridu nebo acetátu celulózy nebo 15 mikrometrového síťového in-line nebo přídavného filtru.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte jiné léčivé přípravky.

Likvidace

- Retifanlimab je určen pouze k jednorázovému použití; nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.