

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYNYZ 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg ρετιφανλιμάμπης.

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ρετιφανλιμάμπης.

Η ρετιφανλιμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) κατά της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), το οποίο παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, με pH 5,1 και οσμωγραμμομοριακότητα μεταξύ 275 και 355 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZYNYZ ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα των κυττάρων Merkel (MCC) που δεν επιδέχεται θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ρετιφανλιμάμπης κάθε 4 εβδομάδες, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, για διάστημα έως και 2 ετών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Η αύξηση ή μείωση της δόσης της ρετιφανλιμάμπης δεν ενδείκνυται.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για τη διαχείριση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^a	Τροποποίηση της δόσης
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά.
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.
	Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3, ή Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.
Ηπατίτιδα χωρίς νεοπλασματική συμμετοχή του ήπατος Ή Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Βαθμού 3 με AST ή ALT άνω του τριπλάσιου, αλλά όχι μεγαλύτερη από το οκταπλάσιο του ULN Ή Αυξήσεις της TB σε περισσότερο από 1,5 και έως και 3 φορές το ULN	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1. Διακόψτε οριστικά εάν δεν υπάρξει υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών ή σε περίπτωση αδυναμίας μείωσης της πρεδνιζόνης σε λιγότερο από 10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών.
	Βαθμού 4 με αυξήσεις της AST ή της ALT σε τιμές μεγαλύτερες από το οκταπλάσιο του ULN Ή TB μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ULN	Διακόψτε οριστικά.
Ηπατίτιδα με νεοπλασματική συμμετοχή του ήπατος Ή Αυξημένη ολική χολερυθρίνη	Βαθμού 3 με AST ή ALT άνω του 5πλάσιου αλλά όχι μεγαλύτερη από το 10πλάσιο του ULN Ή TB μεγαλύτερη από 1,5 φορές αλλά όχι μεγαλύτερη από το 3πλάσιο του ULN	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1. Διακόψτε οριστικά εάν δεν υπάρξει υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών ή σε περίπτωση αδυναμίας μείωσης της πρεδνιζόνης σε λιγότερο από 10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών.
	Βαθμού 4 με αύξηση της AST ή της ALT σε τιμές μεγαλύτερες από το δεκαπλάσιο του ULN Ή TB μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ULN	Διακόψτε οριστικά.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^α	Τροποποίηση της δόσης
Ενδοκρινολογικές • Ανεπάρκεια των επινεφριδίων • Υποθυρεοειδισμός • Υπερθυρεοειδισμός • Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 • Υπεργλυκαιμία • Υποφυσίτιδα	Ανεπάρκεια των επινεφριδίων Βαθμού 2	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1 ή είναι κατά τα άλλα κλινικά σταθερές.
	Ανεπάρκεια των επινεφριδίων Βαθμών 3 ή 4	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1. Διακόψτε οριστικά εάν δεν υπάρξει υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών ή σε περίπτωση αδυναμίας μείωσης της πρεδνιζόνης σε λιγότερο από 10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών.
	Υποθυρεοειδισμός Βαθμών 3 ή 4	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1 ή είναι κατά τα άλλα κλινικά σταθερές.
	Υπερθυρεοειδισμός Βαθμών 3 ή 4	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1 ή είναι κατά τα άλλα κλινικά σταθερές.
	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ή υπεργλυκαιμία) Βαθμών 3 ή 4	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1 ή είναι κατά τα άλλα κλινικά σταθερές.
	Υποφυσίτιδα Βαθμού 2 (ασυμπτωματική)	Διακόψτε έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1. Μπορεί να γίνει επανέναρξη μετά από έλεγχο με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
	Υποφυσίτιδα Βαθμού 2 (συμπτωματική, π.χ. κεφαλαλγίες, διαταραχές της όρασης)	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1. Μπορεί να γίνει επανέναρξη μετά από έλεγχο με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εφόσον ενδείκνυται και εφόσον έχει ολοκληρωθεί η σταδιακή μείωση των στεροειδών.
	Υποφυσίτιδα Βαθμών 3 ή 4 (συμπτωματική)	Αναστεύετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^α	Τροποποίηση της δόσης
		Διακόψτε οριστικά εάν δεν υπάρξει υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών ή σε περίπτωση αδυναμίας μείωσης της predνιζόνης σε λιγότερο από 10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης στεροειδών.
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.
	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Βαθμών 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά. ^β
Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο SJS ή πιθανολογούμενη TEN	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.
	Εμμένουσες Βαθμού 2 (≥ 2 εβδομάδες)	
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο SJS ή επιβεβαιωμένη TEN	Διακόψτε οριστικά.
Μυοκαρδίτιδα	Επιβεβαιωμένη Βαθμών 2, 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά.
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων της μυοσίτιδας, της εγκεφαλίτιδας, της απομυελινωτικής νευροπάθειας, του συνδρόμου Guillain Barré, της σαρκοειδωσης, της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της παγκρεατίτιδας, της ραγοειδίτιδας, της διαβητικής κετοξέωσης, της αρθραλγίας)	Βαθμού 3	Αναστείλετε προσωρινά έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες επανέλθουν στους Βαθμούς 0-1.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ^α	Τροποποίηση της δόσης
Εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (εξαιρουμένων των ενδοκρinoπαθειών)	Βαθμού 2 ή 3 (≥ 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση) Υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 ή 4 Υποτροπιάζουσα πνευμονίτιδα Βαθμού 2	Διακόψτε οριστικά.
Σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 1	Διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό της έγχυσης.
	Βαθμού 2	Πρώτη εμφάνιση: Διακόψτε προσωρινά την έγχυση και συνεχίστε στο 50% του αρχικού ρυθμού, εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν εντός 1 ώρας. Μεταγενέστερες εμφανίσεις μετά τη συνιστώμενη προφύλαξη: Διακόψτε οριστικά.
	Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά. Σε περίπτωση ταχείας ανταπόκρισης στη συμπτωματική διαχείριση ή/και στη σύντομη διακοπή της έγχυσης, η ρετιφανλιμάμπη δεν χρειάζεται να διακοπεί οριστικά.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο, TB = ολική χολερυθρίνη, SJS = σύνδρομο Stevens-Johnson, TEN = τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

^α Βαθμολογία τοξικότητας σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE), έκδοση 5, του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (National Cancer Institute-NCI).

^β Διακόψτε οριστικά μόνο εάν η ρετιφανλιμάμπη εμπλέκεται άμεσα στη νεφρική τοξικότητα.

Κάρτα ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το ZYNYZ θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την κάρτα ασθενούς και να ενημερώνουν σχετικά τους ασθενείς, εξηγώντας τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που εμφανίσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κάρτα ασθενούς θα παρέχεται σε κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ρετιφανλιμάμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με καρκίνωμα των κυττάρων Merkel.

Τρόπος χορήγησης

Το ZYNYZ προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να αραιώνεται και να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών.

Το ZYNYZ δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση εφόδου.

Το ZYNYZ μπορεί να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης, φθοριούχου πολυβινυλιδενίου ή οξικής κυτταρίνης 0,2 micron έως 5 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο, ή φίλτρο πλέγματος 15 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο. Δεν πρέπει να συγχωρηθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές ή θανατηφόρες, μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό και ενδέχεται να αφορούν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα ταυτόχρονα. Ενώ οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε αυτήν την παράγραφο δεν περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών είναι απαραίτητη προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφαλής χρήση της ρετιφανλιμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα και σημεία σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι βιοχημικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών εξετάσεων και των εξετάσεων λειτουργίας του θυρεοειδούς, θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της διαβούλευσης με εξειδικευμένους ιατρούς, ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες.

Ανάλογα με τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη θα πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται οριστικά και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) ή άλλη κατάλληλη θεραπεία. Μετά τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να ξεκινά η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα (βλ. Πίνακα 1).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινογραφική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλα αίτια. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλ. Πίνακα 1).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη, αντι-διαρροϊκούς παράγοντες και κορτικοστεροειδή (βλ. Πίνακα 1).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, τόσο πριν από την έναρξη όσο και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης, και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλ. Πίνακα 1). Για ηπατίτιδα Βαθμού 1, η παρακολούθηση των βιοχημικών εξετάσεων ήπατος θα πρέπει να αυξάνεται σε δύο φορές την εβδομάδα, έως ότου οι βιοχημικές εξετάσεις ήπατος επανέλθουν στις τιμές αναφοράς.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού, της ανεπάρκειας των επινεφριδίων, της υποφυστίτιδας και της διαβητικής κετοξέωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες της λειτουργίας του θυρεοειδούς, τόσο πριν από την έναρξη όσο και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για την κορτιζόλη, όπως ενδείκνυται βάσει των συμπτωμάτων, ή/και για μείωση της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς.

Υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός

Σχετιζόμενος με το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός (συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη. Ο σχετιζόμενος με το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός (συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη, όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1.

Υποφυστίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό υποφυστίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυστίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη, κορτικοστεροειδή και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. Πίνακα 1).

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπάρκεια των επινεφριδίων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και

συμπτώματα ανεπάρκειας των επινεφριδίων και να αντιμετωπίζονται με κορτικοστεροειδή και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. Πίνακα 1).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Σχετιζόμενος με το ανοσοποιητικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς της PD-1 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία και για σημεία και συμπτώματα διαβήτη, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης, και να αντιμετωπίζονται με από στόματος χορηγούμενους αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη και τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη (βλ. Πίνακα 1).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στην ηπατική λειτουργία και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς της PD-1. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα δερματικών αντιδράσεων. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στον Πίνακα 1.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται ως ενδεχόμενο η χρήση της ρετιφανλιμάμπης σε ασθενή που έχει εμφανίσει στο παρελθόν σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια σε προηγούμενη θεραπεία με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των εξής: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, απομυελινωτική νευροπάθεια (π.χ. σύνδρομο Guillain Barré), παγκρεατίτιδα και μυοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Όπως με οποιαδήποτε θεραπευτική πρωτεΐνη, η ρετιφανλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ορισμένες από τις οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Η θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη θα πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να επιβραδύνεται ο ρυθμός έγχυσης, ή η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, ανάλογα με τη βαρύτητα της αντίδρασης και την ανταπόκριση στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό ή/και αντιισταμινικό για ασθενείς που είχαν προηγούμενες κλινικά σημαντικές αντιδράσεις σε εγχύσεις θεραπευτικών πρωτεϊνών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της PD-1. Η θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου. Το όφελος

της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου θα πρέπει να εξετάζεται σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιπλοκές αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Θανατηφόρες και άλλες σοβαρές επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) πριν ή μετά τη λήψη θεραπείας με αντίσωμα αποκλεισμού της PD-1/PD-L1. Οι σχετιζόμενες με μεταμόσχευση επιπλοκές περιλαμβάνουν υπεροξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD), οξεία GvHD, χρόνια GvHD, ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσο μετά από ρύθμιση μειωμένης έντασης και εμπύρετο σύνδρομο που απαιτεί στεροειδή (χωρίς προσδιορισμένη μολυσματική αιτία). Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν παρά την παρέμβαση θεραπείας μεταξύ του αποκλεισμού της PD-1/PD-L1 και της αλλογενούς HSCT. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις σχετιζόμενων με μεταμόσχευση επιπλοκών και ενδέχεται να απαιτηθεί άμεση παρέμβαση. Εξετάστε το όφελος έναντι των κινδύνων της θεραπείας με ένα αντίσωμα αποκλεισμού της PD-1/PD-L1, πριν ή μετά από μια αλλογενή HSCT.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από το κλινικό πρόγραμμα

Οι ασθενείς με τα παρακάτω χαρακτηριστικά αποκλείστηκαν από το κλινικό πρόγραμμα: Βαθμολογία απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 κατά την έναρξη, συμπτωματικές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προηγούμενη ανοσοθεραπεία ή αυτοάνοση νόσος που χρειάστηκε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 3 ετών, μεταμόσχευση οργάνων ή ενεργή λοίμωξη από ηπατίτιδα. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη λοίμωξη HIV (αριθμός CD4+ < 300 κύτταρα/ μ L, ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ή μη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας) επίσης αποκλείστηκαν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τη ρετιφανλιμάμπη. Δεδομένου ότι η ρετιφανλιμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη, εκτός από φυσιολογικές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου), θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανής επίδρασής τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της ρετιφανλιμάμπης. Ωστόσο, μετά την έναρξη της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ρετιφανλιμάμπη δεν αναμένεται να υφίσταται ή να προκαλεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που περιλαμβάνουν μεταφορείς φαρμάκων ή ένζυμα CYP.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρετιφανλιμάμπη και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση ρετιφανλιμάμπης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρετιφανλιμάμπης σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη ρετιφανλιμάμπη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή της οδού PD-1/PD-L1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανοσοεπαγόμενης απόρριψης του αναπτυσσόμενου εμβρύου, με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο. Ως εκ τούτου, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, η ρετιφανλιμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες IgG4 διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και, επομένως, η ρετιφανλιμάμπη έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν συνιστάται η χρήση του ZYNYZ κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετιφανλιμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της ρετιφανλιμάμπης στο γάλα των ζώων.

Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννα και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις λίγο μετά. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα βρέφη που θηλάζουν κατά τη σύντομη αυτή περίοδο. Για αυτήν τη συγκεκριμένη περίοδο, θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Κατόπιν, η ρετιφανλιμάμπη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά την περίοδο του θηλασμού, εφόσον χρειάζεται κλινικά.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της ρετιφανλιμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης της ρετιφανλιμάμπης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ZYNYZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι η ρετιφανλιμάμπη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Έχουν εμφανιστεί σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ρετιφανλιμάμπη. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή της ρετιφανλιμάμπης (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση, (35,4%), εξάνθημα (18,8%), διάρροια (18,6%), αναιμία (16,2%), κνησμός (15,9%), αρθραλγία (13,3%), δυσκοιλιότητα (13,3%), ναυτία (13,3%), πυρεξία (13,1%) και μειωμένη όρεξη (12,6%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σοβαρές στο 11,7% των ασθενών. Οι περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ZYNYZ διεκόπη οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 8% των ασθενών. Οι περισσότερες από αυτές ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της ρετιφανλιμάμπης έχει αξιολογηθεί σε 452 ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 500 mg κάθε 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων 107 ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο MCC. Η διάμεση διάρκεια

θεραπείας ήταν 5,4 μήνες (εύρος, 1 ημέρα- 27 μήνες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω βασίζονται σε όλες τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο, ανεξάρτητα από την εκτίμηση του ερευνητή για την αιτιολογία.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σοβαρότητα.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρετιφανλιμάμπη (N = 452)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών	Συχνότητα βαθμών 3-4
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Αναιμία ^α	Συχνές Αναιμία ^α
Ενδοκρινικές διαταραχές	Συχνές Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός Όχι συχνές Επινεφριδιακή ανεπάρκεια Θυροειδίτιδα ^β Υποφυσίτιδα Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^γ	Όχι συχνές Επινεφριδιακή ανεπάρκεια Υποφυσίτιδα Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^γ
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Παραίσθησία Όχι συχνές Πολυνεφροπάθεια ^δ Ριζοπάθεια Παράλυση φωνητικών χορδών	Όχι συχνές Πολυνεφροπάθεια ^δ Ριζοπάθεια
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές Ραγοειδίτιδα ^ε Κερατίτιδα	Όχι συχνές Ραγοειδίτιδα ^ε
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Περικαρδίτιδα Μυοκαρδίτιδα	Όχι συχνές Μυοκαρδίτιδα
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές Πνευμονίτιδα ^{στ}	Όχι συχνές Πνευμονίτιδα ^{στ}
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές Διάρροια Ναυτία Δυσκοιλιότητα Συχνές Κολίτιδα ^ζ Όχι συχνές Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές Διάρροια Παγκρεατίτιδα Κολίτιδα ^ζ

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών	Συχνότητα βαθμών 3-4
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές Ηπατοκυτταρική κάκωση Ηπατίτιδα^η Όχι συχνές Υπερχολερυθριναιμία Χολαγγειίτιδα	Όχι συχνές Ηπατίτιδα^η Ηπατοκυτταρική κάκωση Χολαγγειίτιδα Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Εξάνθημα^θ Κνησμός	Συχνές Εξάνθημα^θ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Αρθραλγία Όχι συχνές Αρθρίτιδα^ι Μυοσίτιδα Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα Ρευματική πολυμυαλγία	Όχι συχνές Αρθραλγία Αρθρίτιδα^ι Μυοσίτιδα Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη Νεφρική ανεπάρκεια Όχι συχνές Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα	Όχι συχνές Οξεία νεφρική βλάβη Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση^κ Πυρεξία	Συχνές Κόπωση^κ Όχι συχνές Πυρεξία
Διερευνήσεις	Συχνές Αυξημένες τρανσαμινάσες^λ Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη αμυλάση Αυξημένη λιπάση Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος Αυξημένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς στο αίμα Όχι συχνές Μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος	Συχνές Αυξημένες τρανσαμινάσες^λ Όχι συχνές Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος Αυξημένη λιπάση Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη αμυλάση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών	Συχνότητα βαθμών 3-4
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Συχνές Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^μ	Όχι συχνές Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^μ

^α Περιλαμβάνει την αναιμία, τη σιδηροπενική αναιμία, την κακοήγη αναιμία και την αναιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης B12

^β Περιλαμβάνει τη θυρεοειδίτιδα και την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

^γ Περιλαμβάνει τη διαβητική κετοξέωση

^δ Περιλαμβάνει την πολυνευροπάθεια και την απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

^ε Περιλαμβάνει τη ραγοειδίτιδα και την ιρίτιδα

^{στ} Περιλαμβάνει την πνευμονίτιδα, τη διάμεση πνευμονοπάθεια, την οργανούμενη πνευμονία και την πνευμονική διήθηση

^ζ Περιλαμβάνει την κολίτιδα και τη διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα

^η Περιλαμβάνει την ηπατίτιδα και την αυτοάνοση ηπατίτιδα

^θ Περιλαμβάνει το εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθριματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την ψωρίαση, το κηλιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, τη λειχηνοειδή κεράτωση, το φυλκταινώδες εξάνθημα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, την παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία, την τοξική επιδερμική νεκρόλυση και το τοξικό δερματικό εξάνθημα

^ι Περιλαμβάνει την αρθρίτιδα και την πολυαρθρίτιδα

^κ Περιλαμβάνει την εξασθένιση και την κόπωση

^λ Περιλαμβάνει τις αυξημένες τρανσαμινάσες, την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

^μ Περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο και τη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω βασίζονται στην ασφάλεια της ρετιφανλιμάμπης σε έναν συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας 452 ασθενών με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο MCC. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα εμφανίστηκε στο 3,1% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 1,3% ασθενών με Βαθμού 2, 0,9% ασθενών με Βαθμού 3 και 0,2% ασθενών με Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πνευμονίτιδας ήταν 100 ημέρες (εύρος, 43 - 673 ημέρες). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 0,2% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με πνευμονίτιδα, το 71,4% έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Αποδρομή της πνευμονίτιδας παρατηρήθηκε στο 78,6% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 37 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 9 - 104 ημέρες).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα εμφανίστηκε στο 2,7% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 1,1% ασθενών με Βαθμού 2, 0,4% ασθενών με Βαθμού 3 και 0,2% ασθενών με Βαθμού 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της κολίτιδας ήταν 165,5 ημέρες (εύρος, 11 - 749 ημέρες). Η κολίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 0,9% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με κολίτιδα, το 75% έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8,3% έλαβαν άλλο ανοσοκατασταλτικό (ινφλιξιμάμπη). Αποδρομή της κολίτιδας παρατηρήθηκε στο 66,7% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 83,5 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 15 - 675 ημέρες).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε στο 2% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 0,4% ασθενών με Βαθμού 2, 1,1% ασθενών με Βαθμού 3 και 0,4% ασθενών με Βαθμού 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της νεφρίτιδας ήταν 176 ημέρες (εύρος, 15 - 515 ημέρες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 1,1% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με νεφρίτιδα, το 66,7% έλαβαν συστηματικά

κορτικοστεροειδή. Αποδρομή της νεφρίτιδας παρατηρήθηκε στο 44,4% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 22,5 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 9 - 136 ημέρες).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινόπαθειες

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 10,2% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 4,9% ασθενών με Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του υποθυρεοειδισμού ήταν 88 ημέρες (εύρος, 1 - 505 ημέρες). Κανένα από τα συμβάντα δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης. Αποδρομή του υποθυρεοειδισμού παρατηρήθηκε στο 32,6% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 56 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 2 - 224 ημέρες).

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 5,8% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 2,7% ασθενών με Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του υπερθυρεοειδισμού ήταν 55,5 ημέρες (εύρος, 8 - 575 ημέρες). Κανένα από τα συμβάντα δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης. Αποδρομή του υπερθυρεοειδισμού παρατηρήθηκε στο 61,5% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 74 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 15 - 295 ημέρες).

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 0,7% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 0,4% ασθενών με Βαθμού 2 και 0,2% ασθενών με Βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της υποφυσίτιδας ήταν 308 ημέρες (εύρος, 266-377 ημέρες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 0,2% των ασθενών. Αποδρομή της υποφυσίτιδας παρατηρήθηκε στο 33,3% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 6 ημερών έως την αποδρομή.

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων εμφανίστηκε στο 0,9% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπης, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 0,4% ασθενών με Βαθμού 2 και 0,4% ασθενών με Βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ανεπάρκειας των επινεφριδίων ήταν 220,5 ημέρες (εύρος, 146 - 275 ημέρες). Κανένα από τα συμβάντα δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης. Αποδρομή της ανεπάρκειας των επινεφριδίων παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 12 ημερών έως την αποδρομή.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 με τη μορφή διαβητικής κετοξέωσης (Βαθμού 3) εμφανίστηκε στο 0,2% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διαβητικής κετοξέωσης ήταν 284 ημέρες. Το συμβάν δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης και παρατηρήθηκε αποδρομή με διάμεσο χρόνο 6 ημερών έως την αποδρομή.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα εμφανίστηκε στο 3,5% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 0,9% ασθενών με Βαθμού 2, 2,4% ασθενών με Βαθμού 3 και 0,2% ασθενών με Βαθμού 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ηπατίτιδας ήταν 70,5 ημέρες (εύρος, 8 - 580 ημέρες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 1,5% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με ηπατίτιδα, 81,3% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 6,3% των ασθενών έλαβαν άλλο ανοσοκατασταλτικό (μυκοφαινόλη μοφετίλ). Αποδρομή της ηπατίτιδας παρατηρήθηκε στο 56,3% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 22 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 6 - 104 ημέρες).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 9,5% των ασθενών που λαμβάνουν ρετιφανλιμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 8% ασθενών με Βαθμού 2, 1,1% ασθενών με Βαθμού 3 και 0,2% ασθενών με Βαθμού 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των δερματικών αντιδράσεων ήταν 86 ημέρες (εύρος, 2-589 ημέρες). Οι δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 0,7% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με δερματικές αντιδράσεις, το 32,6% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Αποδρομή των δερματικών αντιδράσεων παρατηρήθηκε στο 72,1% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο 37 ημερών έως την αποδρομή (εύρος, 3-470 ημέρες).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 6,2% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ποσοστού 2,2% ασθενών με Βαθμού 2 και 0,4% ασθενών με Βαθμού 3. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή της ρετιφανλιμάμπης στο 0,4% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να εκκινείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς PD-1/PD-L1 (πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1/συνδέτης θανάτου 1). Κωδικός ATC: L01FF10

Μηχανισμός δράσης

Η ρετιφανλιμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4), το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Η πρόσδεση της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ενδέχεται να εκφράζονται από νεοπλασματικά ή/και άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των T κυττάρων, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η έκκριση κυτταροκινών και η κυτταροτοξική δραστηριότητα. Η ρετιφανλιμάμπη προσδένεται στον υποδοχέα της PD-1, αναστέλλει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2 και ενισχύει τη δραστηριότητα των T κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) ανιχνεύθηκαν σπάνια. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρετιφανλιμάμπης μελετήθηκαν στη μελέτη PODIUM-201, μια ανοικτής επισημάνσης, πολυπεριφερειακή μελέτη ενός σκέλους, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο MCC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την προχωρημένη νόσο τους. Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοση νόσο ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή, σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο, ιστορικό μεταμόσχευσης οργάνου ή βαθμολογία απόδοσης (PS) ≥ 2 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), δεν ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς που ήταν HIV οροθετικοί, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, αριθμό CD4+ ≥ 300 κύτταρα/μικρολίτρο και λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία ήταν επιλέξιμοι.

Οι ασθενείς έλαβαν ρετιφανλιμάμπη 500 mg κάθε 4 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, για μέγιστο διάστημα 2 ετών. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες για το πρώτο έτος της θεραπείας και κατόπιν κάθε

12 εβδομάδες. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας, που ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης, αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη κεντρική επιτροπή αξιολόγησης βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) v1.1. Όλες οι εν εξελίξει ανταποκρίσεις παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 12 μήνες.

Συνολικά, 101 ασθενείς αναλύθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν 71,1 έτη (εύρος, 38-90 έτη), με 39 ασθενείς (39%) ηλικίας 75 ετών και άνω. Το 67,3% των ασθενών ήταν άνδρες, όλοι, εκτός από έναν ασθενή, ήταν λευκοί και η κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group ήταν 0 (73,3%) ή 1 (26,7%). Το τριάντα επτά τοις εκατό των ασθενών ανέφεραν ότι είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία και το 68,3% ότι είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Ενενήντα τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο. Ένας ασθενής ήταν HIV οροθετικός. Η πλειονότητα των δειγμάτων όγκου που εξετάστηκαν (72,3%) ήταν θετικά για τον ιό πολυώματος των κυττάρων Merkel (MCPyV).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 10,3 μήνες (εύρος, 1 ημέρα-24,8 μήνες).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη PODIUM-201 για ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο MCC

Καταληκτικό σημείο	ZYNYZ (N = 101)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^a	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)	53,5% (43,3, 63,5)
Πλήρης ανταπόκριση	16,8%
Μερική ανταπόκριση	36,6%
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεση σε μήνες (ΔΕ 95%)	25,3 (14,2, ME)
Ελάχιστη, μέγιστη (μήνες)	1,1, 38,7+

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, ME = μη εκτιμήσιμο, το + υποδηλώνει εν εξελίξει ανταπόκριση.

Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 17,6 μήνες (εύρος, 1,1 - 38,7 μήνες).

Αποτελεσματικότητα και κατάσταση PD-L1/MCPyV

Η κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση PD-L1 ή MCPyV. Ο

Πίνακας 4 συνοψίζει τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και της κατάστασης MCPyV των ασθενών με MCC που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία, με τα αποτελέσματα των κεντρικών βιοδεικτών στη μελέτη PODIUM-201.

Πίνακας 4: Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και της κατάστασης MCPyV

	ZYNYZ Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης (95% CI) N = 101
Έκφραση του PD-L1^a κατά την καταληκτική ημερομηνία $\geq 1\%$	
Θετική (n = 83)	57,8% (46,5, 68,6)
Αρνητική ή λείπει (n = 18)	33,3% (13,3, 59,0)
Κατάσταση MCPyV	
Θετικό (n = 73)	52,1% (40, 63,9)
Αρνητικό, ασαφές, ή λείπει (n = 28)	57,1% (37,2, 75,5)

MCPyV = ιός πολυώματος των κυττάρων Merkel.

^a Η έκφραση του PD-L1 προσδιορίστηκε με ανοσοϊστοχημεία (IHC) με χρήση της ερμηνείας της συνδυαστικής θετικής βαθμολογίας (CPS).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Από τους 101 ασθενείς που έλαβαν ρετιφανλιμάμπη στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας, το 76,2% (77/101) ήταν 65 ετών και άνω και το 38,6% (39/101) ήταν 75 ετών και άνω. Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες ήταν 55,8% (95% CI: 44,1, 67,2) και 48,7% (95% CI: 32,4, 65,2), αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ZYNYZ σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του MCC. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του ρετιφανλιμάμπη χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με δεδομένα συγκέντρωσης τα οποία συλλέχθηκαν από 634 ασθενείς με διάφορους καρκίνους που έλαβαν δόσεις ρετιφανλιμάμπης 1, 3, 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 375 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg και 750 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η AUC ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (CV%) της C_{max} και της AUC σε σταθερή κατάσταση για τη συνιστώμενη δόση των 500 mg κάθε 4 εβδομάδες ήταν 193 mg/L (24,1%) και 2.190 ημέρα*mg/L (32,4%).

Κατανομή

Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) για τον όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 6,1 L (20,2%).

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της ρετιφανλιμάμπης δεν έχει χαρακτηριστεί. Η ρετιφανλιμάμπη αναμένεται να καταβολίζεται μέσω των διαδικασιών αποικοδόμησης πρωτεϊνών.

Αποβολή

Μια γεωμετρική μέση (CV%) κάθαρση 0,314 L/ημέρα (36%), χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το χρονικά μεταβαλλόμενο μέρος της κάθαρσης, με ημίσεια ζωή 14,6 ημερών (31,5%) και 18,7 ημερών (28,7%), μετά την πρώτη δόση και σε σταθερή κατάσταση, αντίστοιχα, εκτιμήθηκε στις πληθυσμιακές αναλύσεις φαρμακοκινητικής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ρετιφανλιμάμπης: ηλικία (εύρος, 18 έως 94 έτη), σωματικό βάρος (35 έως 133 kg), φύλο, φυλή ή φορτίο του όγκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της ρετιφανλιμάμπης αξιολογήθηκε με πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπια ($n = 277$) ή μέτρια ($n = 142$) νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μεταξύ 89 και 30 ml/min/1,73m², $n = 419$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m², $n = 200$). Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ρετιφανλιμάμπης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($n = 4$, χαμηλότερος eGFR 26,0 ml/min/1,73m²). Η ρετιφανλιμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της ρετιφανλιμάμπης αξιολογήθηκε με πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπια ($n = 78$, TB > ULN έως 1,5 ULN ή AST > ULN) ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ($n = 555$, TB και AST $\leq$ ULN) ηπατική λειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ρετιφανλιμάμπης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ($n = 1$, TB μεταξύ 1,5 και 3,0 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία. Η ρετιφανλιμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (TB μεταξύ 3,0 και 10 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα τοξικολογικής σημασίας σε πιθήκους σε μελέτες διάρκειας έως 13 εβδομάδων σε εκθέσεις αρκετά μεγαλύτερες σε σύγκριση με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 500 mg ρετιφανλιμάμπης κάθε 4 εβδομάδες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να ελεγχθεί το δυναμικό καρκινογένεσης ή γονιδιοτοξικότητας της ρετιφανλιμάμπης.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη σε ζώα με τη ρετιφανλιμάμπη. Μια κεντρική λειτουργία του μονοπατιού PD-1/PD-L1 είναι η διατήρηση της κύησης συντηρώντας την ανοσολογική ανοχή της μητέρας στο έμβρυο. Σε μοντέλα εγκυμοσύνης ποντικών, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-L1 έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και οδηγεί σε αύξηση της απώλειας εμβρύων. Ως εκ τούτου, οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση ρετιφανλιμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά αποβολών ή θνησιγένειας. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, δεν υπήρξαν δυσπλασίες που να σχετίζονται με τον αποκλεισμό της σηματοδότησης PD-1/PD-L1 στους απογόνους αυτών των ζώων. Ωστόσο, διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό διαταραχές εμφανίστηκαν σε ποντικούς με εξουδετερωμένα (knockout) PD-1 και PD-L1. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, η έκθεση του εμβρύου στη ρετιφανλιμάμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαμεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό διαταραχών ή μεταβολής της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο τριυδρικό (για ρύθμιση του pH) (E262)

Οξικό οξύ, παγόμορφο (E260)

Σακχαρόζη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή/και διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Δεν πρέπει να συγχωρηθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επίστρωση FluroTec, σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό πώμα flip-off, το οποίο περιέχει 20 ml πυκνού διαλύματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία και χορήγηση

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό, πριν από τη χορήγηση. Η ρετιφανλιμάμπη είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο δεν περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αντλήστε 20 ml (500 mg) πυκνού διαλύματος ρετιφανλιμάμπης από το φιαλίδιο και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), για να παρασκευάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση μεταξύ 1,4 mg/ml και 10 mg/ml. Χρησιμοποιήστε σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και φθαλικό δι-2-αιθυλεξύλιο (DEHP), συμπολυμερές πολυολεφίνης, πολυολεφίνη με πολυαμίδιο ή αιθυλένιο-οξικό βινύλιο.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε τον σάκο έγχυσης.
- Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί:
 - Για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).
 - Η
 - Για 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Εάν φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο

διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί εντός 4 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης), από τη στιγμή που θα αφαιρεθεί από το ψυγείο. Μην καταψύχετε.

- Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη, εκτός των ελάχιστων διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Χορηγήστε το διάλυμα ρετιφανλιμάμπης με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης, φθοριούχου πολυβινυλιδενίου ή οξικής κυτταρίνης 0,2 micron έως 5 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο, ή φίλτρο πλέγματος 15 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο.
- Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

- Η ρετιφανλιμάμπη προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1800/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του ZYNYZ σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων και των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής, και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Σκοπός του εκπαιδευτικού προγράμματος είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και η βελτιστοποίηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του ZYNYZ. Στόχος αυτού του εργαλείου είναι να διασφαλίσει ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με ZYNYZ και τους σημαντικούς κινδύνους σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών διατηρούνται ανά πάσα στιγμή από τους ασθενείς και φτάνουν στους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας, ανάλογα με την περίπτωση. Οι πληροφορίες στην κάρτα ασθενούς επικεντρώνονται στα σημεία και τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και στη βέλτιστη πορεία δράσης που πρέπει να ακολουθήσει ο ασθενής και ο αρμόδιος επαγγελματίας υγείας.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ZYNYZ, σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το ZYNYZ έχει δοθεί πρόσβαση στο/έχει παρασχεθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς

Η **κάρτα ασθενούς** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν θεραπευτικά τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το ZYNYZ
- Ότι η θεραπεία με ZYNYZ ενδέχεται να αυξήσει την επικινδυνότητα για σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες
- Σημεία ή συμπτώματα που προκαλούν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια και τότε να ζητείται βοήθεια από έναν επαγγελματία υγείας
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που του συνταγογραφεί το ZYNYZ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYNYZ 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ρετιφανλιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 500 mg ρετιφανλιμάμπης (25 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: E262, E260, σακχαρόζη, E433, ύδωρ για ενέσιμα
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
500 mg/20 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1800/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZYNYZ 500 mg στείρο πυκνό διάλυμα
ρετιφανλιμάμπη IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 mg/20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

ZYNYZ 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ρετιφανλιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς. Φροντίστε να έχετε μαζί σας αυτήν την κάρτα για όσο διάστημα υποβάλλετε σε θεραπεία με το ZYNYZ.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZYNYZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZYNYZ
3. Πώς χορηγείται το ZYNYZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZYNYZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ZYNYZ και ποια είναι η χρήση του

Το ZYNYZ περιέχει τη δραστική ουσία ρετιφανλιμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη ουσία-στόχο στο σώμα και προσκολλάται σε αυτήν). Το ZYNYZ βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

Το ZYNYZ χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία του **καρκινώματος των κυττάρων Merkel**, ενός σπάνιου τύπου **καρκίνου του δέρματος**. Χορηγείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ή έχει επανέλθει και δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZYNYZ

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το ZYNYZ

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρετιφανλιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το ZYNYZ εάν έχετε:

- κάποια ασθένεια όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στα ίδια του τα κύτταρα
- υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μεταμόσχευση μυελού των οστών (βλαστικά κύτταρα) με χρήση βλαστικών κυττάρων δότη
- πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα
- προβλήματα με το συκώτι ή τα νεφρά
- διαβήτη

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εάν αυτά επιδεινωθούν:

- **φλεγμονή των πνευμόνων** (πνευμονίτιδα), όπως αναπνευστικές δυσκολίες, πόνο στον θώρακα ή εμφάνιση ή επιδείνωση βήχα.
- **φλεγμονή του εντέρου** (κολίτιδα), όπως συχνή διάρροια πολλές φορές με αίμα ή/και βλέννη, περισσότερη κινητικότητα του εντέρου από το συνηθισμένο, κόπρανα με αίμα ή μαύρα ή πισσώδη κόπρανα και έντονο πόνο ή ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα.
- **φλεγμονή στο συκώτι**. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν επίμονη ναυτία ή έμετο, απώλεια όρεξης, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα των ματιών ή/και του δέρματος, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα, πιο εύκολη αιμορραγία ή μελάνιασμα από το κανονικό.
- **προβλήματα με τους αδένες που παράγουν ορμόνες** (συμπεριλαμβανομένων της υπόφυσης, του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων), τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας αυτών των αδένων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν γρήγορο κτύπο της καρδιάς, ζάλη, τάση λιποθυμίας, υπερβολική κούραση, επίμονους ή ασυνήθιστους πονοκεφάλους, αλλαγή σωματικού βάρους, τριχόπτωση, αίσθημα κρύου ή δυσκοιλιότητα.
- **διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση**. Τα συμπτώματα του διαβήτη περιλαμβάνουν αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, συχνή ούρηση, απώλεια σωματικού βάρους, αίσθημα κόπωσης ή αδιαθεσίας. Τα συμπτώματα της διαβητικής κετοξέωσης περιλαμβάνουν δυσκολία ξεκάθαρης σκέψης, υπνηλία, πόνο στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, αναπνοή με γλυκιά ή φρουτώδη οσμή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή τον ιδρώτα.
- **φλεγμονή των νεφρών**. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένο όγκο ούρων, αφρώδη ούρα, αίμα ή ίχνη αίματος στα ούρα που μπορεί να αλλάξουν το χρώμα τους, πρησμένους αστραγάλους ή απώλεια όρεξης.
- **δερματικά προβλήματα** που μπορούν να οδηγήσουν σε μια σοβαρή δερματική αντίδραση γνωστή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα ή έλκη στο στόμα ή στους βλεννογόνους της μύτης, του λάρυγγα ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων.
- **φλεγμονή σε άλλα μέρη του σώματος**, όπως τα μάτια (αλλαγές στην όραση), τις αρθρώσεις, τους μύες, τα νεύρα, το πάγκρεας (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετο) ή του καρδιακού μυός.
- **αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση**, όπως ρίγη, τρόμο, ακαμψία, πυρετό, κνησμό, εξάνθημα, έξαψη ή πρήξιμο στο πρόσωπο, δύσπνοια ή συριγμό, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας.

Εάν έχετε κάποιο από τα προαναφερθέντα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για την πρόληψη επιπλοκών και τη μείωση των συμπτωμάτων σας,
- να σας παρακολουθεί,
- να αναστείλει προσωρινά την επόμενη δόση του ZYNYZ,
- να διακόψει τη θεραπεία σας ή
- να επιβραδύνει ή να διακόψει την έγχυση, ανάλογα με τη σοβαρότητα της αντίδρασης, εάν παρουσιάσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση όταν λαμβάνετε το ZYNYZ.

Παρακαλείστε όπως λάβετε υπόψη ότι τα παραπάνω συμπτώματα **μερικές φορές εκδηλώνονται καθυστερημένα** και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Οι επιπλοκές της απόρριψης μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου, συμπεριλαμβανομένης της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (προγονικών κυττάρων) με χρήση προγονικών κυττάρων δότη μπορούν να οδηγήσουν στον θάνατο. Μπορεί να εμφανιστούν εάν υποβληθείτε σε μεταμόσχευση είτε πριν είτε μετά τη θεραπεία με το ZYNYZ. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για αυτές τις επιπλοκές.

Παιδιά και έφηβοι

Το ZYNYZ δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Άλλα φάρμακα και ZYNYZ

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα οποία ενδέχεται να διαταράξουν τη δράση του ZYNYZ. Μόλις ξεκινήσετε τη θεραπεία με το ZYNYZ, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει κορτικοστεροειδή για να μειωθούν οι παρενέργειες που ενδέχεται να έχετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό δεν θα επηρεάσει τη δράση του φαρμάκου.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση ZYNYZ.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το ZYNYZ, εκτός εάν ο γιατρός σας το συστήσει συγκεκριμένα. Το ZYNYZ μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή θάνατο στο αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ZYNYZ περνά στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το ZYNYZ μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε κούραση, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το ZYNYZ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, προτού σας χορηγηθεί το ZYNYZ, αναμειγνύεται με ένα διάλυμα που μπορεί να περιέχει νάτριο. Εάν ακολουθείτε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

3. Πώς χορηγείται το ZYNYZ

Το ZYNYZ θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την εποπτεία ενός γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Η συνιστώμενη δόση ZYNYZ είναι 500 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας θα σας χορηγεί το ZYNYZ ως ενστάλαξη μέσα σε μια φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση), η οποία θα έχει διάρκεια περίπου 30 λεπτά.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του ZYNYZ

Είναι πολύ σημαντικό να μη χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το νοσοκομείο για να επαναπρογραμματίσετε το ραντεβού σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZYNYZ

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μη διακόψετε τη θεραπεία με το ZYNYZ χωρίς τη σύμφωνη γνώμη του γιατρού σας.

Κάρτα ασθενούς

Μπορείτε να βρείτε σημαντικές πληροφορίες από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης στην κάρτα ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την κάρτα ασθενούς και να τη δείξετε στον(στη) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το ZYNYZ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μερικές φορές μπορεί να καταστούν απειλητικές για τη ζωή και μπορούν να οδηγήσουν στον θάνατο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε ταυτόχρονα περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» για τα συμπτώματα).

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν έχετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- φλεγμονή στους πνεύμονες (*πνευμονίτιδα*)
- φλεγμονή στο έντερο (*κολίτιδα*)
- φλεγμονή στο συκώτι (*ηπατίτιδα*)
- κυτταρική βλάβη στο συκώτι (*ηπατοκυτταρική βλάβη*)
- ξαφνική βλάβη στα νεφρά (*οξεία νεφρική ανεπάρκεια*)
- ανεπάρκεια των νεφρών (*νεφρική ανεπάρκεια*)
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ρίγη, τρόμο ή πυρετό, κνησμό ή εξάνθημα, έξαψη ή πρήξιμο στο πρόσωπο, λαχάνιασμα ή συριγμό, αίσθημα ζάλης ή ναυτία.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του αδένα της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου (*υποφυσίτιδα*)
- οξύ στο αίμα που παράγεται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση)
- βλάβη στα νεύρα που προκαλεί μούδιασμα και αδυναμία (πολυνευροπάθεια)
- πιασμένο νεύρο που προκαλείται από βλάβη στη ρίζα του(των) νεύρου(ων) στη σπονδυλική στήλη (*ριζοπάθεια*)
- νευρική βλάβη στο φωνητικό κουτί, το οποίο χρησιμοποιείται για την αναπνοή, την κατάποση και την ομιλία (*παράλυση φωνητικών χορδών*)
- φλεγμονή των ματιών (*ραγοειδίτιδα*)
- φλεγμονή του κερατοειδούς ή του διαφανούς ιστού στο μπροστινό μέρος του ματιού (*κερατίτιδα*)
- φλεγμονή του καλύμματος της καρδιάς, που συχνά προκαλεί έντονο πόνο στον θώρακα (*περικαρδίτιδα*)
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (*μυοκαρδίτιδα*)
- φλεγμονή στο πάγκρεας (*παγκρεατίτιδα*)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση στον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

- μειωμένη όρεξη
- διάρροια
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- φαγούρα στο δέρμα (*κνησμός*)
- πόνος στις αρθρώσεις (*αρθραλγία*)
- κόπωση (*κόπωση*)
- πυρετός (*πυρεξία*)

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας (*υποθυρεοειδισμός*)
- υπερλειπургικός θυρεοειδής αδένας (*υπερθυρεοειδισμός*)
- μη φυσιολογική αίσθηση, όπως μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια (*παραίσθησία*)
- αυξημένο επίπεδο ηπατικών ενζύμων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης, ενός ενζύμου που διασπά τα λίπη

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (*ανεπάρκεια των επινεφριδίων*)
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (*θυρεοειδίτιδα*)
- φλεγμονή των χοληδόχων πόρων (*χολαγγειίτιδα*)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, που προκαλούν κιτρίνισμα των ματιών και του δέρματος (*υπερχολερυθριναιμία*)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (*αρθρίτιδα*)
- φλεγμονή των μυών (*μυοσίτιδα*)
- φλεγμονή του ιστού ανάμεσα στον μυ και το δέρμα, που μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο του δέρματος (*ηωσινοφιλική απονευρωσίτιδα*)
- φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία (*ρευματική πολυμυαλγία*)
- μειωμένα επίπεδα ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ZYNYZ

Το ZYNYZ θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική και οι επαγγελματίες υγείας θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μόλις ετοιμαστεί, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή για 8 ώρες σε θερμοκρασία 20 °C έως 25 °C, από τη στιγμή της προετοιμασίας έως το τέλος της έγχυσης.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φάρμακο για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ZYNYZ

- Η δραστική ουσία είναι η ρετιφανλιμάμπη.
Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 25 mg ρετιφανλιμάμπης.
Ένα φιαλίδιο 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg ρετιφανλιμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό νάτριο τριωδρικό (E262), οξικό οξύ (παγόμορφο) (E260), σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E433), ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2 «Το ZYNYZ περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του ZYNYZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ZYNYZ είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 20 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Raasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό, πριν από τη χορήγηση. Η ρετιφανλιμάμπη είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο δεν περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

- Αντλήστε 20 ml (500 mg) πυκνού διαλύματος ρετιφανλιδάμης από το φιαλίδιο και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), για να παρασκευάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση μεταξύ 1,4 mg/ml και 10 mg/ml. Χρησιμοποιήστε σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και φθαλικό δι-2-αιθυλεξέυλιο (DEHP), συμπολυμερές πολυολεφίνης, πολυολεφίνη με πολυαμίδιο ή αιθυλένιο-οξικό βινύλιο.
- Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε τον σάκο έγχυσης.
- Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί:
 - Για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).
Ή
 - Για 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Εάν φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί εντός 4 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης), από τη στιγμή που θα αφαιρεθεί από το ψυγείο. Μην καταψύχετε.
- Απορρίψτε το αραιωμένο διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη, εκτός των ελάχιστων διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Χορηγήστε το διάλυμα ρετιφανλιδάμης με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών, μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμησης φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης, φθοριούχου πολυβινυλιδενίου ή οξικής κυτταρίνης 0,2 micron έως 5 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο, ή φίλτρο πλέγματος 15 micron, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

- Η ρετιφανλιδάμη προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.