

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

ZYNYZ 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži 500 mg retifanlimaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg retifanlimaba.

Retifanlimab je humanizirano imunoglobulin G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo koje se veže na protein programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed cell death protein-1*, PD-1), proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u kulturi stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) u suspenziji.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti 5,1 i osmolalnosti između 275 i 355 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Planocelularni karcinom analnog kanala (SCAC)

Lijek ZYNYZ indiciran je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim ili inoperabilnim lokalno rekurentnim planocelularnim karcinomom analnog kanala (engl. *squamous cell carcinoma of the anal canal*, SCAC).

#### Karcinom Merkelovih stanica (MCC)

ZYNYZ je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim karcinomom Merkelovih stanica (engl. *Merkel cell carcinoma*, MCC) koji nije pogodan za kurativni kirurški zahvat ili terapiju zračenjem.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

#### Doziranje

##### Planocelularni karcinom analnog kanala (SCAC)

Preporučena doza je 500 mg retifanlimaba svaka 4 tjedna, primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta, u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom tijekom 6 ciklusa, nakon čega slijedi monoterapija retifanlimabom u dozi od 500 mg svaka 4 tjedna za sve sljedeće cikluse. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti tijekom najviše 1 godine.

Za doziranje i primjenu karboplatina i paklitaksela, uključujući preporučeno zbrinjavanje bolesnika, vidjeti odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka (SmPC).

#### Karcinom Merkelovih stanica (MCC)

Preporučena doza je 500 mg retifanlimaba primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta svaka 4 tjedna. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti tijekom najviše 2 godine.

#### Prilagodbe doze

Povećanje ili smanjenje doze retifanlimaba nije indicirano.

Preporučene prilagodbe doze radi zbrinjavanja imunosno posredovanih nuspojava navedene su u tablici 1 (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8).

**Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze lijeka ZYNYZ**

| Nuspojava                                                                                                       | Težina <sup>a</sup>                                                                                                                        | Prilagodba doze                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonitis                                                                                                     | 2. stupanj                                                                                                                                 | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                 | 3. ili 4. stupanj                                                                                                                          | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kolitis                                                                                                         | 2. ili 3. stupanj                                                                                                                          | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                 | Rekurentni 3. stupanj ili 4. stupanj                                                                                                       | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hepatitis bez tumorskog zahvaćanja jetre<br>ILI<br>Povećan ukupni bilirubin                                     | 3. stupanj s vrijednosti AST-a ili ALT-a većom od 3, ali ne više od 8 puta GGN-a<br>ILI<br>UB se povećava na više od 1,5 i do 3 puta GGN-a | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Trajno prekinuti liječenje ako se nuspojave ne povuku unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida ili ako nije moguće smanjiti dozu prednizona na manje od 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida. |
|                                                                                                                 | 4. stupanj s povećanjima vrijednosti AST-a ili ALT-a na više od 8 puta GGN-a<br>ILI<br>UB veći od 3 puta GGN-a                             | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hepatitis s tumorskim zahvaćanjem jetre<br>ILI<br>Povećan ukupni bilirubin                                      | 3. stupanj s vrijednosti AST-a ili ALT-a većom od 5 i do 10 puta GGN-a<br>ILI<br>UB veći od 1,5, ali ne više od 3 puta GGN-a               | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Trajno prekinuti liječenje ako se nuspojave ne povuku unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida ili ako nije moguće smanjiti dozu prednizona na manje od 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida. |
|                                                                                                                 | 4. stupanj s povećanjima vrijednosti AST-a ili ALT-a na više od 10 puta GGN-a<br>ILI<br>UB veći od 3 puta GGN-a                            | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Endokrinopatije<br>• Adrenalna insuficijencija<br>• Hipotireoza<br>• Hipertireoza<br>• Dijabetes melitus tipa 1 | Adrenalna insuficijencija 2. stupnja                                                                                                       | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja ili dok bolesnik ne bude klinički stabilan.                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                 | Adrenalna insuficijencija 3. ili 4. stupnja                                                                                                | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Trajno prekinuti liječenje ako se nuspojave ne povuku unutar                                                                                                                                                                             |

| Nuspojava                                                                                   | Težina <sup>a</sup>                                                                          | Prilagodba doze                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperglikemija</li> <li>Hipofizitis</li> </ul>       |                                                                                              | 12 tjedana od početka uzimanja steroida ili ako nije moguće smanjiti dozu prednizona na manje od 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida.                                                                                                                                        |
|                                                                                             | Hipotireoza 3. ili 4. stupnja                                                                | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja ili dok bolesnik ne bude klinički stabilan.                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                             | Hipertireoza 3. ili 4. stupnja                                                               | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja ili dok bolesnik ne bude klinički stabilan.                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                             | Dijabetes melitus tipa 1 (ili hiperglikemija) 3. ili 4. stupnja                              | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja ili dok bolesnik ne bude klinički stabilan.                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                             | Hipofizitis 2. stupnja (asimptomatski)                                                       | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Liječenje se može ponovno započeti nakon postizanja kontrole hormonskom nadomjesnom terapijom.                                                                                                                                           |
|                                                                                             | Hipofizitis 2. stupnja (simptomatski, npr. glavobolje, smetnje vida)                         | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Liječenje se može ponovno započeti nakon postizanja kontrole hormonskom nadomjesnom terapijom, ako je to indicirano i ako je postupno smanjivanje doze steroida završeno.                                                                |
|                                                                                             | Hipofizitis 3. ili 4. stupnja (simptomatski)                                                 | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.<br><br>Trajno prekinuti liječenje ako se nuspojava ne povuče unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida ili ako nije moguće smanjiti dozu prednizona na manje od 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od početka uzimanja steroida. |
| Nefritis s bubrežnom disfunkcijom                                                           | Povišena vrijednost kreatinina u krvi 2. stupnja                                             | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                             | Povišena vrijednost kreatinina u krvi 3. ili 4. stupnja                                      | Trajno prekinuti liječenje. <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kožne reakcije                                                                              | 3. stupanj ili sumnja na SJS ili sumnja na TEN                                               | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                             | Perzistentni 2. stupanj ( $\geq 2$ tjedna)<br>4. stupanj ili potvrđeni SJS ili potvrđeni TEN | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Miokarditis                                                                                 | Potvrđeni 2., 3. ili 4. stupanj                                                              | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Druge imunosno posredovane nuspojave (uključujući miozitis, encefalitis, demijelinizirajuću | 3. stupanj                                                                                   | Prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku do 0. – 1. stupnja.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                             | 4. stupanj                                                                                   | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Nuspojava                                                                                                                                      | Težina <sup>a</sup>                                                                                                                     | Prilagodba doze                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| neuropatiju, Guillain Barréov sindrom, sarkoidozu, autoimunu hemolitičku anemiju, pankreatitis, uveitis, dijabetičku ketoacidozu, artralgijsu) |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                          |
| Perzistentne imunosno posredovane nuspojave 2. ili 3. stupnja (isključujući endokrinopatije)                                                   | 2. ili 3. stupanj ( $\geq 12$ tjedana nakon zadnje doze)<br><br>Rekurentni 3. ili 4. stupanj<br><br>Ponavljajući pneumonitis 2. stupnja | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                              |
| Reakcije povezane s infuzijom                                                                                                                  | 1. stupanj                                                                                                                              | Privremeno prekinuti ili smanjiti brzinu infuzije.                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                | 2. stupanj                                                                                                                              | Prvo pojavljivanje: privremeno prekinuti infuziju i nastaviti s 50 % početne brzine ako se simptomi povuku unutar 1 sata.<br><br>Naknadna pojavljivanja: trajno prekinuti nakon preporučene profilakse . |
|                                                                                                                                                | 3. stupanj                                                                                                                              | Trajno prekinuti.<br><br>U slučaju brze reakcije na simptomatsko liječenje i/ili na kratki prekid infuzije, ne treba trajno prekinuti primjenu retifanlimaba.                                            |
|                                                                                                                                                | 4. stupanj                                                                                                                              | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                              |

AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; GGN = gornja granica normale; UB = ukupni bilirubin; SJS = Stevens-Johnsonov sindrom; TEN = toksična epidermalna nekroliza.

<sup>a</sup> Stupanj toksičnosti određen prema verziji 5 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

<sup>b</sup> Trajno prekinuti liječenje samo ako je retifanlimab izravno uključen u razvoj bubrežne toksičnosti.

### Kartica za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju lijek ZYNYZ trebaju biti upoznati i obavijestiti bolesnike o Kartici za bolesnika u kojoj je objašnjeno što učiniti ako im se pojavi bilo koji simptom imunosno posredovanih nuspojava. Kartica za bolesnika bit će uručena svakom bolesniku koji se liječi retifanlimabom.

### Posebne populacije

#### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina ili više (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dovoljno podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) i nema podataka u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti te se stoga ne može dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema dovoljno podataka u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga ne mogu dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena retifanlimaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s planocelularnim karcinomom analnog kanala i karcinomom Merkelovih stanica.

### Način primjene

ZYNYZ je namijenjen za intravensku primjenu. Mora se razrijediti i primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

ZYNYZ se ne smije primijeniti kao intravenska injekcija ili bolus injekcija.

ZYNYZ se može primijeniti samo putem intravenske linije koja sadrži sterilni, apirogeni linijski (engl. *in-line*) ili pričvrсни (engl. *add-on*) filter s malom sposobnošću vezivanja proteina, veličine pora od 0,2 mikrometra do 5 mikrometara, izrađen od polietersulfona, poli(vinilidenfluorida) ili celulozaacetata ili linijski ili pričvrсни filter s mrežicom veličine pora od 15 mikrometara. Drugi lijekovi ne smiju se istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Imunosno posredovane nuspojave

Imunosno posredovane nuspojave, koje mogu biti teške ili smrtonosne, mogu se pojaviti u bolesnika liječenih retifanlimabom. Imunosno posredovane nuspojave mogu se pojaviti u bilo kojem organu ili tkivu te istodobno zahvatiti više od jednog tjelesnog sustava. Iako se imunosno posredovane nuspojave obično javljaju tijekom liječenja, simptomi se mogu pojaviti i nakon prekida liječenja. Važne imunosno posredovane nuspojave navedene u ovom dijelu ne uključuju sve moguće imunosno posredovane nuspojave.

Rano prepoznavanje i zbrinjavanje imunosno posredovanih nuspojava neophodno je za sigurnu primjenu retifanlimaba. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave simptoma i znakova imunosno posredovanih nuspojava. Na početku liječenja potrebno je napraviti biokemijske pretrage krvi, uključujući testove funkcije jetre i štitnjače, koje treba ponavljati povremeno tijekom liječenja. U slučaju sumnje na imunosno posredovane nuspojave potrebno je osigurati odgovarajuću procjenu, uključujući savjetovanje sa specijalistom, kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci.

Ovisno o težini nuspojave, liječenje retifanlimabom potrebno je privremeno ili trajno prekinuti i primijeniti kortikosteroide (1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalent) ili drugu odgovarajuću terapiju. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stupnja, potrebno je započeti postupno smanjivanje doze kortikosteroida tijekom najmanje mjesec dana (vidjeti tablicu 1).

Podaci iz opservacijskih ispitivanja upućuju na to da bi rizik od imunosno posredovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunskog sustava mogao biti povećan u bolesnika s otprije postojećom autoimunom bolešću u usporedbi s rizikom u bolesnika koji nemaju otprije postojeću autoimunu bolest. Uz to, razbuktavanja podležće autoimune bolesti bila su česta, ali većinom blaga i mogla su se zbrinuti. Ipak, podaci specifični za retifanlimab su ograničeni.

#### Imunosno posredovan pneumonitis

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljen je imunosno posredovan pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Sumnju na pneumonitis treba potvrditi radiografskim oslikavanjem i isključiti druge uzroke. Bolesnike je potrebno zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti tablicu 1).

#### Imunosno posredovan kolitis

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljen je imunosno posredovan kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa te ih zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom i primjenom antidijaroika i kortikosteroida (vidjeti tablicu 1).

#### Imunosno posredovan hepatitis

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljen je imunosno posredovan hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja kako je indicirano na temelju kliničke procjene te ih zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti tablicu 1). Za hepatitis 1. stupnja, praćenje vrijednosti biokemijskih nalaza jetre treba povećati na dva puta tjedno dok se ne vrate na početnu vrijednost.

#### Imunosno posredovane endokrinopatije

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljene su imunosno posredovane endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, adrenalnu insuficijenciju, hipofizitis i dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače i kortizola prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja kako je indicirano na temelju simptoma i/ili pada tireostimulirajućeg hormona.

#### *Hipotireoza i hipertireoza*

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljene su imunosno posredovana hipotireoza i hipertireoza (uključujući tireoiditis). Imunosno posredovana hipotireoza i hipertireoza (uključujući tireoiditis) trebaju se zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom sukladno s preporukama u tablici 1.

#### *Hipofizitis*

U bolesnika koji su primali retifanlimab primijećen je imunosno posredovan hipofizitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa te ih zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom i primjenom kortikosteroida i hormonske nadomjesne terapije, kako je klinički indicirano (vidjeti tablicu 1).

#### *Adrenalna insuficijencija*

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljena je imunosno posredovana adrenalna insuficijencija. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma adrenalne insuficijencije te ih zbrinuti primjenom kortikosteroida i hormonske nadomjesne terapije, kako je klinički indicirano (vidjeti tablicu 1).

#### *Dijabetes melitus tipa 1*

U bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 primijećen je imunosno posredovan dijabetes melitus tipa 1 (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave hiperglikemije te znakova i simptoma dijabetesa kako je indicirano na temelju kliničke procjene te ih zbrinuti primjenom peroralnih antihiperglikemika ili inzulina ili prilagodbama liječenja retifanlimabom (vidjeti tablicu 1).

#### Imunosno posredovan nefritis

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljen je imunosno posredovan nefritis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih promjena u funkciji bubrega i zbrinuti ih prilagodbama liječenja retifanlimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

### Imunosno posredovane kožne reakcije

U bolesnika koji su primali retifanlimab prijavljene su imunosno posredovane kožne reakcije, poput toksične epidermalne nekrolize (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 prijavljeni su događaji Stevens-Johnsonovog sindroma. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kožnih reakcija. Imunosno posredovane kožne reakcije trebaju se zbrinuti sukladno preporukama u tablici 1.

Potreban je oprez pri razmatranju primjene retifanlimaba u bolesnika koji su prethodno imali teške ili po život opasne kožne nuspojave tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka.

### Druge imunosno posredovane nuspojave

Klinički značajne imunosno posredovane nuspojave prijavljene su u bolesnika liječenih retifanlimabom u kliničkim ispitivanjima, uključujući: uveitis, artritis, miozitis, demijelinizirajuću polineuropatiju (npr. Guillain Barréov sindrom), pankreatitis, miokarditis, kolangitis i stomatitis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava te ih zbrinuti prilagodbama liječenja retifanlimabom kako je opisano u dijelu 4.2.

### Reakcije povezane s infuzijom

Kao i svaki drugi terapijski protein, retifanlimab može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom, od kojih neke mogu biti teške. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom. Liječenje retifanlimabom treba privremeno prekinuti ili treba smanjiti brzinu infuzije ili trajno prekinuti liječenje na temelju težine reakcije i odgovora na liječenje (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti premedikaciju antipiretikom i/ili antihistaminikom u bolesnika koji su prethodno imali klinički značajne reakcije na infuzije terapijskih proteina (vidjeti dio 4.8).

### Hematološka toksičnost

Istodobna primjena retifanlimaba s karboplatinom i paklitakselom povećala je rizik i težinu neutropenije.

Preporučuje se učestalo hematološko praćenje i pridržavanje smjernica za liječenje neutropenije.

### Nuspojave povezane s transplantacijom

#### Odbacivanje presatka solidnog organa

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje presatka solidnog organa u bolesnika liječenih inhibitorima PD-1. Liječenje retifanlimabom može povećati rizik od odbacivanja u primatelja presatka solidnog organa. U ovih bolesnika treba razmotriti korist od liječenja retifanlimabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

#### Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT)

Smrtonosne i druge ozbiljne komplikacije mogu se pojaviti u bolesnika koji se podvrgnu alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) prije ili nakon liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1. Komplikacije povezane s transplantacijom uključuju hiperakutnu bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD), akutni GvHD, kronični GvHD, venookluzivnu bolest jetre nakon kondicioniranja smanjenog intenziteta i febrilni sindrom koji zahtijeva primjenu steroida (bez utvrđenog infektivnog uzroka). Ove se komplikacije mogu pojaviti unatoč intervencijskoj terapiji između liječenja inhibitorima PD-1/PD-L1 i alogenog HSCT-a. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočili znakovi komplikacija povezanih s transplantacijom te će možda biti potrebna promptna intervencija. Potrebno je razmotriti korist u odnosu na rizike liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1 prije ili nakon alogenog HSCT-a.

### Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici sa sljedećim statusom: početni ECOG funkcionalni status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\geq 2$ , simptomatske metastaze u središnjem

živčanom sustavu, prethodna imunoterapija ili autoimuna bolest koja je zahtijevala sistemsku terapiju imunosupresivima, druge zloćudne bolesti u anamnezi u posljednje 3 godine; transplantacija organa ili aktivna infekcija hepatitisom. Isključeni su i bolesnici s nekontroliranom infekcijom HIV-om (broj CD4+ stanica < 300 stanica/μl, mjerljivo virusno opterećenje ili oni koji nisu primali visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju).

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija s retifanlimabom. Budući da se retifanlimab uklanja iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Potrebno je izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja retifanlimabom, osim fizioloških doza sistemskih kortikosteroida ( $\leq 10$  mg/dan prednizona ili ekvivalent), zbog njihove potencijalne interferencije s farmakodinamičkom aktivnošću i djelotvornošću retifanlimaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka uzimanja retifanlimaba za liječenje imunosno posredovanih nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ne očekuje se da će retifanlimab utjecati na druge lijekove ili drugi lijekovi na retifanlimab putem interakcija koje uključuju prijenosnike lijekova ili CYP enzime.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja retifanlimabom i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze retifanlimaba.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni retifanlimaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja retifanlimaba na reproduktivnost u životinja. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija signalizacije putem PD-1/PD-L1 može povećati rizik od imunosno posredovanog odbacivanja fetusa u razvoju i dovesti do smrti fetusa. Stoga, na temelju mehanizma djelovanja, retifanlimab može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Poznato je da ljudski IgG4 imunoglobulini prelaze placentalnu barijeru; stoga se retifanlimab može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Primjena lijeka ZYNYZ ne preporučuje se tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se retifanlimab u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju retifanlimaba u mlijeko životinja.

Poznato je da se ljudski IgG izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja, što se ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije, stoga se rizik za dojenče ne može isključiti tijekom ovog kratkog razdoblja. Za ovo specifično razdoblje potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja retifanlimabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu. Nakon toga, retifanlimab se može koristiti tijekom dojenja ako je klinički potrebno.

#### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim učincima retifanlimaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivnosti na životinjama kako bi se procijenio učinak retifanlimaba na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ZYNYZ malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava kao što je umor (vidjeti dio 4.8), bolesnike je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima dok ne budu sigurni da retifanlimab na njih ne djeluje štetno.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Imunosno posredovane nuspojave javile su se s retifanlimabom. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajućeg medikametoznog liječenja ili prekida primjene retifanlimaba (vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku).

Sigurnost primjene retifanlimaba kao monoterapije procijenjena je u 452 bolesnika s uznapredovalim solidnim malignim tumorima koji su primali preporučenu dozu od 500 mg svaka 4 tjedna, uključujući 107 bolesnika s metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim MCC-om. Medijan trajanja liječenja bio je 5,4 mjeseci (raspon 1 dan – 27 mjeseci). Najčešće nuspojave bile su umor (35,4 %), osip (18,8 %), proljev (18,6 %), anemija (16,2 %), pruritus (15,9 %), artralgiya (13,3 %), konstipacija (13,3 %), mučnina (13,3 %), pireksija (13,1 %) i smanjen apetit (12,6 %). Nuspojave su bile ozbiljne u 11,7 % bolesnika; većina ozbiljnih nuspojava bile su imunosno posredovane nuspojave. Primjena lijeka ZYNYZ trajno je prekinuta zbog nuspojava u 8 % bolesnika; većina njih bili su imunosno posredovani događaji.

Sigurnost retifanlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom procijenjena je u 154 bolesnika s metastatskim ili inoperabilnim lokalno rekurentnim planocelularnim karcinomom analnog kanala (SCAC). Medijan trajanja liječenja retifanlimabom bio je 7,4 mjeseca (raspon, 1 dan – 14,6 mjeseci). Najčešće nuspojave bile su neutropenija (70,1 %), svrbež (24 %), osip (23,4 %), limfopenija (14,3 %), hipotireoza (14,3 %) i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (10,4 %). Nuspojave su bile ozbiljne u 13,6 % bolesnika; najozbiljnije nuspojave bile su imunosno posredovane nuspojave. Primjena lijeka ZYNYZ trajno je prekinuta zbog nuspojava u 5,8 % bolesnika; većina tih nuspojava bili su imunosno posredovani događaji.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u objedinjenom skupu podataka za bolesnike liječene lijekom ZYNYZ u monoterapiji (N = 452) i u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom (N = 154) prikazane su u tablici 2.

Ove nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom s padajućom incidencijom.

**Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih retifanlimabom**

|                                                       | Monoterapija retifanlimabom<br>(N = 452)                                                                                                                                                    |                                                                                                               | Retifanlimab u kombinaciji s<br>karboplatinom i paklitakselom<br>(N = 154)                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasifikacija<br>organskih<br>sustava                 | Učestalost<br>nuspojava bilo<br>kojeg stupnja                                                                                                                                               | Učestalost<br>nuspojava 3.-4.<br>stupnja                                                                      | Učestalost<br>nuspojava bilo kojeg<br>stupnja                                                                                                                                                                                         | Učestalost<br>nuspojava 3.-4.<br>stupnja                                                                                                            |
| Poremećaji krvi i<br>limfnog sustava                  | <b>Vrlo često</b><br>Anemija <sup>a</sup>                                                                                                                                                   | <b>Često</b><br>Anemija <sup>a</sup>                                                                          | <b>Vrlo često</b><br>Limfopenija <sup>b</sup><br>Neutropenija <sup>c</sup>                                                                                                                                                            | <b>Vrlo često</b><br>Neutropenija <sup>c</sup><br><br><b>Često</b><br>Limfopenija <sup>b</sup>                                                      |
| Endokrini<br>poremećaji                               | <b>Često</b><br>Hipotireoza<br>Hipertireoza<br><br><b>Manje često</b><br>Adrenalna<br>insuficijencija<br>Tiroiditis <sup>d</sup><br>Hipofizitis<br>Dijabetes melitus<br>tipa 1 <sup>e</sup> | <b>Manje često</b><br>Adrenalna<br>insuficijencija<br>Hipofizitis<br>Dijabetes melitus<br>tipa 1 <sup>e</sup> | <b>Vrlo često</b><br>Hipotireoza<br><br><b>Često</b><br>Adrenalna<br>insuficijencija<br>Hipertireoza<br>Hipofizitis<br>Hiperglikemija<br><br><b>Manje često</b><br>Autoimuni tireoditis<br>Sekundarna<br>adrenalna<br>insuficijencija | <b>Često</b><br>Adrenalna<br>insuficijencija<br><br><b>Manje često</b><br>Hipotireoza<br>Hipertireoza<br>Sekundarna<br>adrenalna<br>insuficijencija |
| Poremećaji<br>metabolizma i<br>prehrane               | <b>Vrlo često</b><br>Smanjen apetit                                                                                                                                                         | <b>Manje često</b><br>Smanjen apetit                                                                          | <b>Često</b><br>Hiponatrijemija                                                                                                                                                                                                       | <b>Često</b><br>Hiponatrijemija                                                                                                                     |
| Poremećaji<br>živčanog sustava                        | <b>Često</b><br>Parestezija<br><br><b>Manje često</b><br>Polineuropatija <sup>f</sup><br>Radikulopatija<br>Paraliza glasnica                                                                | <b>Manje često</b><br>Polineuropatija <sup>f</sup><br>Radikulopatija                                          | <b>Vrlo često</b><br>Periferna senzorička<br>neuropatija<br><br><b>Često</b><br>Periferna motorna<br>neuropatija<br>Periferna<br>senzomotorna<br>neuropatija                                                                          | <b>Često</b><br>Periferna<br>senzomotorna<br>neuropatija                                                                                            |
| Poremećaji oka                                        | <b>Manje često</b><br>Uveitis <sup>g</sup><br>Keratitis                                                                                                                                     | <b>Manje često</b><br>Uveitis <sup>g</sup>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                     |
| Srčani poremećaji                                     | <b>Manje često</b><br>Perikarditis<br>Miokarditis                                                                                                                                           | <b>Manje često</b><br>Miokarditis                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                     |
| Poremećaji dišnog<br>sustava, prsišta i<br>sredoprsja | <b>Često</b><br>Pneumonitis <sup>h</sup>                                                                                                                                                    | <b>Manje često</b><br>Pneumonitis <sup>h</sup>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                     |
| Poremećaji<br>probavnog sustava                       | <b>Vrlo često</b><br>Proljev<br>Mučnina<br>Konstipacija<br><br><b>Često</b><br>Kolitis <sup>i</sup>                                                                                         | <b>Manje često</b><br>Proljev<br>Pankreatitis<br>Kolitis <sup>i</sup>                                         | <b>Vrlo često</b><br>Kolitis <sup>j</sup><br><br><b>Često</b><br>Stomatitis                                                                                                                                                           | <b>Često</b><br>Kolitis <sup>j</sup>                                                                                                                |

|                                                               | <b>Monoterapija retifanlimabom<br/>(N = 452)</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Retifanlimab u kombinaciji s<br/>karboplatinom i paklitakselom<br/>(N = 154)</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | <b>Manje često</b><br>Pankreatitis                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poremećaji jetre i<br>žuči                                    | <b>Često</b><br>Hepatocelularna<br>ozljeda<br>Hepatitis <sup>k</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Hiperbilirubinemija<br>Kolangitis                                                                                                                                  | <b>Manje često</b><br>Hepatitis <sup>k</sup><br>Hepatocelularna<br>ozljeda<br>Kolangitis<br>Hiperbilirubinemi<br>ja                                                                                                              | <b>Često</b><br>Hepatitis <sup>l</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Imunosno<br>posredovani<br>kolangitis                                                                                                                                                               | <b>Često</b><br>Hepatitis <sup>l</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Imunosno<br>posredovani<br>kolangitis                                                                                                                                   |
| Poremećaji kože i<br>potkožnog tkiva                          | <b>Vrlo često</b><br>Osip <sup>m</sup><br>Pruritus                                                                                                                                                                                                                   | <b>Često</b><br>Osip <sup>m</sup>                                                                                                                                                                                                | <b>Vrlo često</b><br>Pruritus<br>Osip <sup>n</sup>                                                                                                                                                                                                                      | <b>Često</b><br>Osip <sup>n</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Pruritus                                                                                                                                                                     |
| Poremećaji<br>mišićno-koštanog<br>sustava i vezivnog<br>tkiva | <b>Vrlo često</b><br>Artralgija<br><br><b>Manje često</b><br>Artritis <sup>o</sup><br>Miozitis<br>Eozinofilni fasciitis<br>Reumatska<br>polimialgija                                                                                                                 | <b>Manje često</b><br>Artralgija<br>Artritis <sup>o</sup><br>Miozitis<br>Eozinofilni<br>fasciitis                                                                                                                                | <b>Često</b><br>Artritis                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poremećaji<br>bubrega i<br>mokraćnog<br>sustava               | <b>Često</b><br>Akutna ozljeda<br>bubrega<br>Zatajenje bubrega<br><br><b>Manje često</b><br>Tubulointersticijski<br>nefritis                                                                                                                                         | <b>Manje često</b><br>Akutna ozljeda<br>bubrega<br>Tubulointersticijs<br>ki nefritis                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Opći poremećaji i<br>reakcije na mjestu<br>primjene           | <b>Vrlo često</b><br>Umor <sup>p</sup><br>Pireksija                                                                                                                                                                                                                  | <b>Često</b><br>Umor <sup>p</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Pireksija                                                                                                                                                         | <b>Vrlo često</b><br>Astenija                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Često</b><br>Astenija                                                                                                                                                                                                                    |
| Pretrage                                                      | <b>Često</b><br>Povišene<br>vrijednosti<br>transaminaza <sup>q</sup><br>Povišene<br>vrijednosti<br>kreatinina u krvi<br>Povišene<br>vrijednosti amilaze<br>Povišene<br>vrijednosti lipaze<br>Povišene<br>vrijednosti<br>bilirubina u krvi<br>Povišene<br>vrijednosti | <b>Često</b><br>Povišene<br>vrijednosti<br>transaminaza <sup>q</sup><br><br><b>Manje često</b><br>Povišene<br>vrijednosti<br>bilirubina u krvi<br>Povišene<br>vrijednosti lipaze<br>Povišene<br>vrijednosti<br>kreatinina u krvi | <b>Vrlo često</b><br>Povišene vrijednosti<br>alanin-<br>aminotransferaze<br><br><b>Često</b><br>Povišene vrijednosti<br>aspartat-<br>aminotransferaze<br>Povišene vrijednosti<br>lipaze<br>Povišene vrijednosti<br>kreatinina u krvi<br>Povišene vrijednosti<br>amilaze | <b>Često</b><br>Povišene<br>vrijednosti alanin-<br>aminotransferaze<br>Povišene<br>vrijednosti<br>aspartat-<br>aminotransferaze<br>Povišene<br>vrijednosti lipaze<br><br><b>Manje često</b><br>Povišene<br>vrijednosti<br>kreatinina u krvi |

|                                                     | <b>Monoterapija retifanlimabom<br/>(N = 452)</b>                                                                                                   |                                                                        | <b>Retifanlimab u kombinaciji s<br/>karboplatinom i paklitakselom<br/>(N = 154)</b> |                                                        |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                     | stimulirajućeg<br>hormona štitnjače u<br>krvi<br><br><b>Manje često</b><br>Smanjena<br>vrijednost<br>stimulirajućeg<br>hormona štitnjače u<br>krvi | Povišene<br>vrijednosti<br>amilaze                                     |                                                                                     | Povišene<br>vrijednosti amilaze                        |
| Ozljeđe, trovanja i<br>proceduralne<br>komplikacije | <b>Često</b><br>Reakcija povezana<br>s infuzijom <sup>r</sup>                                                                                      | <b>Manje često</b><br>Reakcija<br>povezana s<br>infuzijom <sup>r</sup> | <b>Često</b><br>Reakcija povezana s<br>infuzijom                                    | <b>Manje često</b><br>Reakcija povezana<br>s infuzijom |

<sup>a</sup> Uključuje anemiju, anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza, anemiju zbog zloćudne bolesti i anemiju zbog nedostatka vitamina B12.

<sup>b</sup> Uključuje limfopeniju i snižen broj limfocita.

<sup>c</sup> Uključuje neutropeniju i snižen broj neutrofila.

<sup>d</sup> Uključuje tireoiditis i autoimuni tireoiditis.

<sup>e</sup> Uključuje dijabetičku ketoacidozu.

<sup>f</sup> Uključuje polineuropatiju i demijelinizirajuću polineuropatiju.

<sup>g</sup> Uključuje uveitis i iritis.

<sup>h</sup> Uključuje pneumonitis, intersticijsku bolest pluća, organizirajuću pneumoniju i infiltraciju pluća.

<sup>i</sup> Uključuje kolitis i imunosno posredovan enterokolitis.

<sup>j</sup> Uključuje kolitis, imunosno posredovani enterokolitis i imunosno posredovanu dijareju.

<sup>k</sup> Uključuje hepatitis i autoimuni hepatitis

<sup>l</sup> Uključuje hepatitis i imunosno posredovani hepatitis.

<sup>m</sup> Uključuje osip, makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritični osip, dermatitis, psorijazu, makularni osip, papularni osip, lihenoidnu keratozu, pustularni osip, bulozni dermatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, toksičnu epidermalnu nekrolizu i toksičnu erupciju kože.

<sup>n</sup> Uključuje osip, eritematozni osip, makulopapularni osip i pruritički osip.

<sup>o</sup> Uključuje artritis i poliartritis.

<sup>p</sup> Uključuje asteniju i umor.

<sup>q</sup> Uključuje povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze.

<sup>r</sup> Uključuje preosjetljivost na lijekove i reakciju povezanu s infuzijom.

### Opis odabranih nuspojava

Odabrane nuspojave opisane u nastavku temelje se na sigurnosti primjene retifanlimaba u monoterapiji u objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti od 452 bolesnika s uznapredovalim solidnim malignim tumorima, uključujući bolesnike s metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim MCC-om te na sigurnosti primjene retifanlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom u 154 bolesnika s metastatskim ili inoperabilnim lokalno rekurentnim planocelularnim karcinomom analnog kanala (SCAC). Smjernice za postupanje u slučaju pojave ovih nuspojava opisane su u odjeljku 4.2.

### Imunosno posredovane nuspojave (vidjeti dio 4.4)

#### *Imunosno posredovan pneumonitis*

Imunosno posredovan pneumonitis javio se u 3,1 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 1,3 % bolesnika s 2. stupnjem, 0,9 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,2 % bolesnika s 5. stupnjem pneumonitisa. Medijan vremena do pojave pneumonitisa bio je 100 dana (raspon 43 – 673 dana). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 0,2 % bolesnika. Među bolesnicima sa pneumonitisom, 71,4 % primilo je sistemske kortikosteroide. Pneumonitis se povukao u 78,6 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 37 dana (raspon 9 – 104 dana).

#### *Imunosno posredovan kolitis*

Imunosno posredovan kolitis javio se u 2,7 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 1,1 % bolesnika s 2. stupnjem, 0,4 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,2 % bolesnika s 4. stupnjem kolitisa. Medijan vremena do pojave kolitisa bio je 165,5 dana (raspon 11 – 749 dana). Kolitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 0,9 % bolesnika. Među bolesnicima s kolitisom, 75 % je primilo sistemske kortikosteroide, a 8,3 % drugi imunosupresiv (infliksimab). Kolitis se povukao u 66,7 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 83,5 dana (raspon 15 – 675 dana).

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, imunosno posredovani kolitis javio se u 10,4 % bolesnika, uključujući 3,2 % bolesnika s 2. stupnjem, 2,6 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,6 % bolesnika s 4. stupnjem. Medijan vremena do pojave kolitisa bio je 83,5 dana (raspon 3 – 271 dan). Kolitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 1,3 % bolesnika. Među bolesnicima s kolitisom, njih 93,8 % primalo je sistemske kortikosteroide, a 6,3 % drugi imunosupresiv (infliksimab). Kolitis se povukao u 93,8 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 27 dana (raspon 1 – 102 dana).

#### *Imunosno posredovan nefritis*

Imunosno posredovan nefritis javio se u 2 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 0,4 % bolesnika s 2. stupnjem, 1,1 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,4 % bolesnika s 4. stupnjem nefritisa. Medijan vremena do pojave nefritisa bio je 176 dana (raspon 15 – 515 dana). Nefritis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 1,1 % bolesnika. Među bolesnicima s nefritisom, 66,7 % primilo je sistemske kortikosteroide. Nefritis se povukao u 44,4 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 22,5 dana (raspon 9 – 136 dana).

#### *Imunosno posredovane endokrinopatije*

Hipotireoza se javila u 10,2 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 4,9 % bolesnika s hipertireozom 2. stupnja. Medijan vremena do pojave hipotireoze bio je 88 dana (raspon 1 – 505 dana). Nijedan od događaja nije doveo do prekida liječenja retifanlimabom. Hipotireoza se povukla u 32,6 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 56 dana (raspon 2 – 224 dana).

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, hipotireoza se javila u 14,3 % bolesnika, uključujući 9,1 % bolesnika s 2. stupnjem i 0,6 % bolesnika s 4. stupnjem. Medijan vremena do pojave hipotireoze bio je 138,5 dana (raspon 55 – 390 dana). Hipotireoza je dovela do prekida liječenja retifanlimabom u 1 bolesnika. Hipotireoza se povukla u 27,3 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 114 dana (raspon 57 – 212 dana).

Hipertireoza se javila u 5,8 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 2,7 % bolesnika s hipertireozom 2. stupnja. Medijan vremena do pojave hipertireoze bio je 55,5 dana (raspon 8 – 575 dana). Nijedan od događaja nije doveo do prekida liječenja retifanlimabom. Hipertireoza se povukla u 61,5 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 74 dana (raspon 15 – 295 dana).

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, hipertireoza se javila u 8,4 % bolesnika, uključujući 3,2 % bolesnika s 2. stupnjem i 0,6 % bolesnika s 3. stupnjem. Medijan vremena do pojave hipertireoze bio je 82 dana (raspon 8 – 278 dana). Nijedan od tih događaja nije doveo do prekida liječenja retifanlimabom. Hipertireoza se povukla u 76,9 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 29 dana (raspon 8 – 130 dana).

Hipofizitis se javio u 0,7 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 0,4 % bolesnika s 2. stupnjem i 0,2 % bolesnika s 3. stupnjem hipofizitisa. Medijan vremena do pojave hipofizitisa bio je 308 dana (raspon 266 – 377 dana). Hipofizitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 0,2 % bolesnika. Hipofizitis se povukao u 33,3 % bolesnika, s vremenom do povlačenja od 6 dana.

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, hipofizitis se javio u 2 bolesnika (1,3 %, oba 2. stupnja). Medijan vremena do pojave hipofizitisa bio je 192 dana (raspon 90 – 294 dana). Ni jedan od tih događaja nije doveo do prekida liječenja retifanlimabom. Hipofizitis se povukao u 1 od 2 bolesnika, s vremenom do povlačenja od 8 dana.

Adrenalna insuficijencija javila se u 0,9 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 0,4 % bolesnika s 2. stupnjem i 0,4 % bolesnika s 3. stupnjem adrenalne insuficijencije. Medijan vremena do pojave adrenalne insuficijencije bio je 220,5 dana (raspon 146 – 275 dana). Nijedan od događaja nije doveo do prekida liječenja retifanlimabom. Adrenalna insuficijencija povukla se u 25 % bolesnika, s vremenom do povlačenja od 12 dana.

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, adrenalna insuficijencija se javila u 5,8 % bolesnika, uključujući 1,9 % bolesnika s 2. stupnjem i 1,9 % bolesnika s 3. stupnjem. Medijan vremena do pojave adrenalne insuficijencije bio je 197 dana (raspon 63 – 302 dana). Jedan događaj doveo je do prekida liječenja retifanlimabom. Adrenalna insuficijencija povukla se u 44,4 % bolesnika, s vremenom do povlačenja od 13,5 dana.

Dijabetes tipa 1 koji se manifestirao kao dijabetička ketoacidoza (3. stupanj) javio se u 0,2 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju. Vrijeme do pojave dijabetičke ketoacidoze bilo je 284 dana. Događaj nije doveo do prekida uzimanja retifanlimaba i povukao se s vremenom do povlačenja od 6 dana.

#### *Imunosno posredovan hepatitis*

Imunosno posredovan hepatitis javio se u 3,5 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 0,9 % bolesnika s 2. stupnjem, 2,4 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,2 % bolesnika s 4. stupnjem hepatitisa. Medijan vremena do pojave hepatitisa bio je 70,5 dana (raspon 8 – 580 dana). Hepatitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 1,5 % bolesnika. Među bolesnicima s hepatitisom, 81,3 % bolesnika primilo je sistemske kortikosteroide, a 6,3 % bolesnika drugi imunosupresiv (mofetilmikofenolat). Hepatitis se povukao u 56,3 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 22 dana (raspon 6 – 104 dana).

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, imunosno posredovan hepatitis javio se u 2 bolesnika (1,3 %, oba 3. stupnja). Medijan vremena do pojave hepatitisa bio je 195,5 dana (raspon 140 – 251 dan). Hepatitis je doveo do prekida liječenja retifanlimabom u 1 bolesnika. Oba bolesnika s hepatitisom primala su sistemske kortikosteroide i drugi imunosupresiv (mikofenolatmofetil). Hepatitis se povukao u oba bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 58,5 dana (raspon 57 – 60 dana).

#### *Imunosno posredovane kožne reakcije*

Imunosno posredovane kožne reakcije javile su se u 9,5 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 8 % bolesnika s 2. stupnjem, 1,1 % bolesnika s 3. stupnjem i 0,2 % bolesnika s 4. stupnjem kožnih reakcija. Medijan vremena do pojave kožnih reakcija bio je 86 dana (raspon 2 – 589 dana). Kožne reakcije dovele su do prekida liječenja retifanlimabom u 0,7 % bolesnika. Među bolesnicima s kožnim reakcijama, 32,6 % bolesnika primilo je sistemske kortikosteroide. Kožne reakcije povukle su se u 72,1 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 37 dana (raspon 3 – 470 dana).

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, imunosno posredovane kožne reakcije javile su se u 11,7 % bolesnika, uključujući 9,7 % bolesnika s 2. stupnjem i 1,9 % bolesnika s 3. stupnjem. Medijan vremena do pojave kožnih reakcija bio je 46,5 dana (raspon 2 – 443 dana). Kožne reakcije dovele su do prekida liječenja retifanlimabom u 2 bolesnika. Među bolesnicima s kožnim reakcijama, 33,3 % bolesnika primalo je sistemske kortikosteroide. Kožne reakcije povukle su se u 72,2 % bolesnika, s medijanom vremena do povlačenja od 22 dana (raspon 5 – 385 dana).

#### Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom javile su se u 6,2 % bolesnika koji su primali retifanlimab kao monoterapiju, uključujući 2,2 % bolesnika s 2. stupnjem i 0,4 % bolesnika s 3. stupnjem reakcija povezanih s infuzijom. Reakcije povezane s infuzijom dovele su do prekida liječenja retifanlimabom u 0,4 % bolesnika.

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, reakcije povezane s infuzijom javile su se u 9,7 % bolesnika, uključujući 1,9 % bolesnika s 3. stupnjem. Nijedna od reakcija povezanih s infuzijom nije dovela do prekida liječenja retifanlimabom.

#### Laboratorijske abnormalnosti

U bolesnika sa SCAC-om koji su primali retifanlimab u kombinaciji s kemoterapijom, udio bolesnika kod kojih je zabilježen pomak s početnih vrijednosti prema laboratorijskim abnormalnostima 3. ili 4. stupnja s učestalošću pojavljivanja u > 3 % bolesnika, bio je 42,8 % za sniženi broj limfocita, 52 % za sniženi broj neutrofila, 4,5 % za lipazu, 3,9 % za alanin aminotransferazu i 3,9 % za aspartat aminotransferazu.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori PD-1/PD-L1 (protein/ligand programirane stanične smrti 1), ATK oznaka: L01FF10

#### Mehanizam djelovanja

Retifanlimab je imunoglobulin G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo koje se veže na receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Vezivanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani na antigen prezentirajućim stanicama, a mogu ih eksprimirati tumorske stanice i/ili druge stanice u mikrookruženju tumora, dovodi do inhibicije funkcija T-stanica kao što su proliferacija, izlučivanje citokina i citotoksična aktivnost. Retifanlimab se veže za receptor PD-1, blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2 te potencira aktivnost T-stanica.

#### Farmakodinamički učinci

#### Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) rijetko se otkrivaju. Nisu primijećeni dokazi o utjecaju ADA-a na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Planocelularni karcinom analnog kanala (SCAC)

Djelotvornost i sigurnost primjene retifanlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom proučavane su u ispitivanju POD1UM-303/InterAACT-2, randomiziranom, multicentričnom,

dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 u koje su bili uključeni bolesnici s metastatskim ili inoperabilnim lokalno rekurentnim SCAC-om koji nisu bili liječeni kemoterapijom. Bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili zdravstvenim stanjem koje zahtijeva imunosupresiju, teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, klinički značajnom srčanom bolešću, anamnezom transplantacije organa, općim stanjem prema klasifikaciji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (PS)  $\geq 2$  ili dokazima intersticijske bolesti pluća ili aktivnog neinfektivnog pneumonitisa nisu ispunjavali uvjete za sudjelovanje. Bolesnici koji nisu primali prethodnu sistemsku terapiju, osim radiosenzitizatora ili neoadjuvantne ili adjuvantne terapije završene  $> 6$  mjeseci prije uključanja u ispitivanje, ispunjavali su uvjete za sudjelovanje, kao i bolesnici koji su bili HIV-pozitivni s nemjerljivim virusnim opterećenjem, brojem  $CD4^+ \geq 200$  stanica/mikrolitru i koji su primali antiretrovirusnu terapiju. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su prethodno liječeni terapijama usmjerenim na PD-(L)1. Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 ( $< 1\%$  naspram  $\geq 1\%$ ), regiji i opsegu bolesti (lokalno rekurentna naspram metastatske). Bolesnici su randomizirani (1:1) za primanje jedne od sljedećih terapija:

- retifanlimab 500 mg intravenski svaka 4 tjedna 1. dana, karboplatin AUC 5 mg/ml 1. dana i paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. i 15. dana tijekom 6 ciklusa, nakon čega slijedi retifanlimab 500 mg intravenski svaka 4 tjedna,
- placebo intravenski svaka 4 tjedna 1. dana, karboplatin AUC 5 mg/ml 1. dana i paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. i 15. dana tijekom 6 ciklusa, nakon čega slijedi placebo 500 mg intravenski svaka 4 tjedna.

Liječenje retifanlimabom nastavilo se do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, u trajanju do 12 mjeseci. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 8 tjedana tijekom razdoblja liječenja. Bolesnici koji su primali placebo u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, a u kojih je zabilježena progresija bolesti (potvrđena slijepom neovisnim središnjom procjenom (BICR)), imali su mogućnost primanja monoterapije retifanlimabom u dozi od 500 mg u razdoblju unakrsnog liječenja.

Među 308 uključenih bolesnika, medijan dobi bio je 62 godine (raspon 29 – 86 godina), s 31 bolesnikom (10,1 %) u dobi od 75 ili više godina; 27,9 % bolesnika bili su muškarci, 87,3 % bolesnika bili su bijelci, a opće stanje prema ECOG klasifikaciji bilo je 0 (54,5 %) ili 1 (45,1 %). Za 71 % bolesnika prijavljena je prethodna radioterapija, a njih 34,7 % imalo je prethodni operativni zahvat. Četiri posto bolesnika bilo je HIV-pozitivno. Na početku ispitivanja 83 % bolesnika imalo je metastatsku bolest. Ekspresija PD-L1 od  $\geq 1\%$  bila je prisutna u 91 % tumora.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) potvrđena BICR-om prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) v1.1, dok je ključna sekundarna mjera ishoda bila ukupno preživljenje (OS). Dodatne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DOR).

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 3, na slici 1 i slici 2.

**Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju POD1UM-303/InterAACT-2 za bolesnike s metastatskim ili inoperabilnim lokalno rekurentnim SCAC-om**

| Mjera ishoda                                       | ZYNYZ u kombinaciji s<br>karboplatinom i<br>paklitakselom<br>(N = 154) | Placebo u kombinaciji s<br>karboplatinom i<br>paklitakselom<br>(N = 154) |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Preživljenje bez progresije bolesti <sup>a,b</sup> |                                                                        |                                                                          |
| Događaji, n (%)                                    | 92 (59,7)                                                              | 110 (71,4)                                                               |
| Medijan u mjesecima (95 % CI)                      | 9,3 (7,5; 11,3)                                                        | 7,4 (7,1; 7,7)                                                           |
| Omjer hazarda (95 % CI)                            | 0,63 (0,47; 0,84)                                                      |                                                                          |
| p-vrijednost <sup>c</sup>                          | 0,0013                                                                 |                                                                          |
| Ukupno preživljenje <sup>d</sup>                   |                                                                        |                                                                          |
| Smrtni ishodi, n (%)                               | 78 (50,6)                                                              | 94 (61,0)                                                                |
| Medijan u mjesecima (95 % CI)                      | 32,8 (25,7; 44,5)                                                      | 22,2 (15,7; 27,2)                                                        |
| Omjer hazarda (95 % CI)                            | 0,75 (0,55; 1,01)                                                      |                                                                          |
| Stopa objektivnog odgovora <sup>a</sup>            |                                                                        |                                                                          |
| Stopa objektivnog odgovora (95 % CI)               | 55,8 % (47,6; 63,8)                                                    | 44,2 % (36,2; 52,4)                                                      |

CI = interval pouzdanosti.

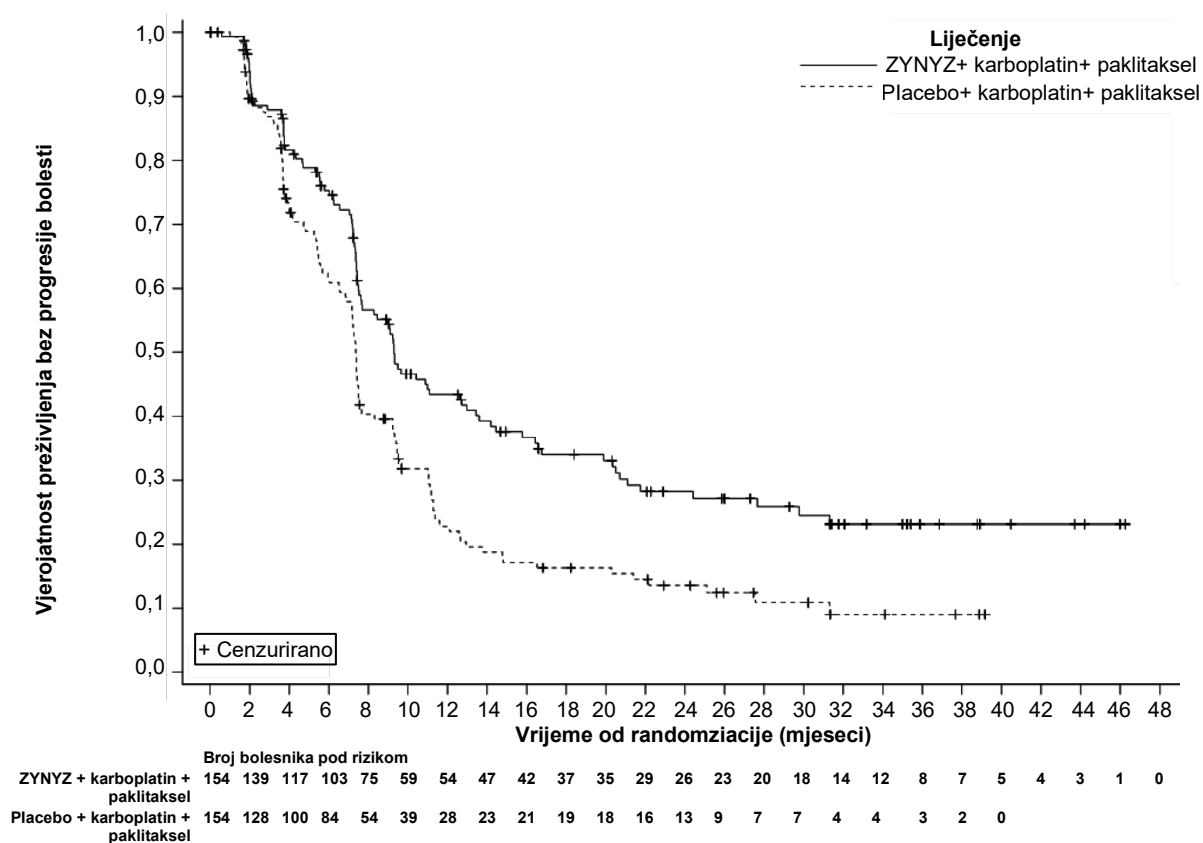
<sup>a</sup> Na temelju primarne analize.

<sup>b</sup> Medijan trajanja praćenja za PFS: ZYNYZ u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom = 7,6 mjeseci (raspon 0 – 33,9 mjeseci); placebo u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom = 7,1 mjesec (raspon 0 – 27,4 mjeseca).

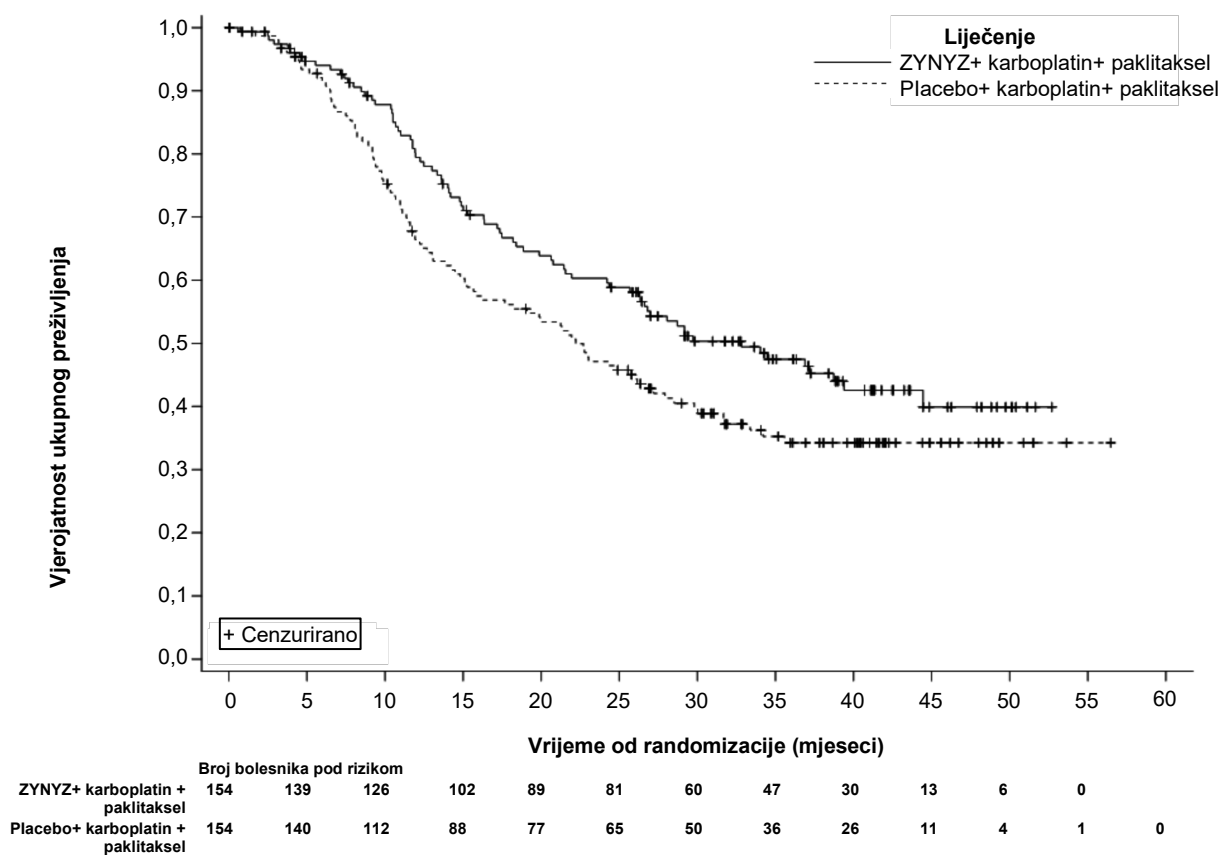
<sup>c</sup> Dvosmjerna p-vrijednost temeljena na stratificiranom log-rank testu.

<sup>d</sup> Na temelju završne analize; OS nije dosegao unaprijed određeni prag statističke značajnosti.

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za PFS u ispitivanju POD1UM-303/InterAACT-2 (završna analiza)**



**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja za OS u ispitivanju POD1UM-303/InterAACT-2 (završna analiza)**



### Karcinom Merkelovih stanica (MCC)

Djelotvornost i sigurnost primjene retifanlimaba ispitane su u ispitivanju PODIUM-201, otvorenom multiregionalnom ispitivanju s jednom ispitivanom skupinom koje je uključivalo bolesnike s metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim MCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za svoju uznapredovalu bolest. Bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju, teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, klinički značajnom srčanom bolešću, transplantacijom organa u anamnezi ili ECOG funkcionalnim statusom  $\geq 2$  nisu zadovoljavali uvjete za uključenje u ispitivanje. Bolesnici koji su bili HIV pozitivni, s nemjerljivim virusnim opterećenjem, brojem CD4+ stanica  $\geq 300$  stanica/ $\mu$ l i koji su primali antiretrovirusnu terapiju zadovoljavali su uvjete za uključenje u ispitivanje.

Bolesnici su primali retifanlimab u dozi od 500 mg svaka 4 tjedna do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti tijekom najviše 2 godine. Procjena djelotvornosti provodila se svakih 8 tjedana u prvoj godini liječenja, a zatim svakih 12 tjedana. Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su potvrđena stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora, a ocijenilo ih je neovisno središnje povjerenstvo za procjenu prema verziji 1.1 RECIST. Svi odgovori koji su u tijeku praćeni su najmanje 12 mjeseci.

Ukupno je 101 bolesnik analiziran radi procjene djelotvornosti. Medijan dobi uključenih bolesnika bio je 71,1 godina (raspon 38 – 90 godina) s njih 39 (39 %) u dobi od 75 ili više godina. 67,3 % bolesnika bili su muškarci, svi osim jednog bolesnika bili su bijele rase, a ECOG funkcionalni status bio je 0 (73,3 %) ili 1 (26,7 %). Prijavljeno je da je 37 % bolesnika prethodno imalo radioterapiju, a 68,3 % prethodno je imalo kirurški zahvat. Devedeset posto bolesnika imalo je metastatsku bolest. Jedan je bolesnik bio HIV pozitivan. Većina ispitanih uzoraka tumora (72,3 %) bila je pozitivna na poliomavirus Merkelovih stanica (engl. *Merkel cell polyomavirus*, MCPyV).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u tablici 4. Medijan trajanja liječenja bio je 10,3 mjeseci (raspon 1 dan – 24,8 mjeseci).

**Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju PODIUM-201 za bolesnike s metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim MCC-om**

| Mjera ishoda                                  | ZYNYZ<br>(N = 101)  |
|-----------------------------------------------|---------------------|
| <b>Stopa objektivnog odgovora<sup>a</sup></b> |                     |
| Stopa objektivnog odgovora(95 % CI)           | 53,5 % (43,3; 63,5) |
| Potpuni odgovor                               | 16,8 %              |
| Djelomični odgovor                            | 36,6 %              |
| <b>Trajanje odgovora</b>                      |                     |
| Medijan u mjesecima (95 % CI)                 | 25,3 (14,2, NE)     |
| Minimum, maksimum (mjeseci)                   | 1,1, 38,7+          |

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NE (engl. *not estimable*) = ne može se procijeniti; + označava odgovor koji je u tijeku.

Medijan trajanja praćenja: 17,6 mjeseci (raspon 1,1 – 38,7 mjeseci).

### *Djelotvornost i PD-L1/MCPyV status*

Klinička aktivnost primijećena je bez obzira na PD-L1 ili MCPyV status. Tablica 5 sažeto prikazuje stope objektivnog odgovora prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 i MCPyV statusu bolesnika s MCC-om koji nisu bili na kemoterapiji s rezultatima biomarkera prema središnjem laboratoriju u ispitivanju PODIUM-201.

**Tablica 5: Stope objektivnog odgovora ekspresije tumorskog PD-L1 i statusa MCPyV**

|                                                                                        | <b>ZYNYZ</b><br><b>Stope objektivnog odgovora (95 % CI)</b><br><b>N = 101</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ekspresija<sup>a</sup> PD-L1 pri graničnoj vrijednosti od <math>\geq 1</math> %</b> |                                                                               |
| Pozitivna (n = 83)                                                                     | 57,8 % (46,5; 68,6)                                                           |
| Negativna ili je nema (n = 18)                                                         | 33,3 % (13,3; 59,0)                                                           |
| <b>MCPyV status</b>                                                                    |                                                                               |
| Pozitivan (n = 73)                                                                     | 52,1 % (40; 63,9)                                                             |
| Negativan, dvosmislen ili ga nema (n = 28)                                             | 57,1 % (37,2; 75,5)                                                           |

MCPyV = poliomavirus Merkelovih stanica.

<sup>a</sup> Ekspresija PD-L1 određena je IHC metodom uz tumačenje kombiniranog pozitivnog rezultata (engl. *combined positive score*, CPS).

#### Starija populacija

##### Planocelularni karcinom analnog kanala (SCAC)

Od 154 bolesnika liječenih retifanlimabom u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom u populaciji za procjenu djelotvornosti u ispitivanju POD1UM-303/InterAACT-2, njih 37,7 % (58/154) bilo je u dobi od 65 godina ili starije, a 9,1 % (14/154) bilo je u dobi od 75 godina ili starije. Nisu uočene ukupne razlike u djelotvornosti između starijih bolesnika i mlađih bolesnika liječenih retifanlimabom u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

##### Karcinom Merkelovih stanica (MCC)

Od 101 bolesnika liječenog retifanlimabom u populaciji za procjenu djelotvornosti u ispitivanju POD1UM-201, njih 76,2 % (77/101) imalo je 65 godina ili više, a 38,6 % (39/101) imalo je 75 godina ili više. Stope objektivnog odgovora u ovim dobnim skupinama bile su 55,8 % (95 % CI: 44,1; 67,2) odnosno 48,7 % (95 % CI: 32,4; 65,2).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ZYNYZ u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje MCC-a i SCAC-a. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika retifanlimaba okarakterizirana je korištenjem analize populacijske farmakokinetike s podacima o koncentraciji prikupljenima u 788 bolesnika s različitim vrstama raka koji su primali retifanlimab u dozama od 1, 3, 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 375 mg svaka 3 tjedna ili 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg i 750 mg svaka 4 tjedna. AUC je bio proporcionalan dozi u ispitivanom rasponu doza. Geometrijska sredina (CV %)  $C_{\max}$  i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže za preporučenu dozu od 500 mg svaka 4 tjedna bila je 197 mg/l (25,4 %) i 2270 dana\*mg/l (35,1 %).

#### Distribucija

Geometrijska sredina (CV %) za volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže jest 6 l (19,8 %).

#### Biotransformacija

Metabolički put retifanlimaba nije okarakteriziran. Očekuje se da će se retifanlimab katabolizirati kroz procese razgradnje proteina.

#### Eliminacija

Geometrijska sredina (CV %) klirensa retifanlimaba nakon prve doze iznosila je 0,301 l/dan (38,3 %) te se s vremenom smanjila za 22,9 %, što je rezultiralo klirensom u stanju dinamičke ravnoteže od 0,232 l/dan (35,7 %). Za preporučenu dozu od 500 mg svaka 4 tjedna, poluvijek je 15,6 dana (31,5 %) nakon prve doze, odnosno 19,8 dana (29,9 %) u stanju dinamičke ravnoteže.

### Posebne populacije

Ne očekuje se da će sljedeći čimbenici imati klinički važne učinke na farmakokinetiku retifanlimaba: dob (raspon: 18 – 94 godine), težina (33 – 133 kg), spol, rasa ili tumorsko opterećenje.

### Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na klirens retifanlimaba procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s blagim ( $n = 354$ ) ili umjerenim ( $n = 151$ ) oštećenjem funkcije bubrega (eGFR između  $89$  i  $30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>;  $n = 505$ ) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (eGFR  $\geq 90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>;  $n = 263$ ). Nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu retifanlimaba. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $n = 4$ , najniža eGFR  $26,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) su ograničeni. Retifanlimab nije ispitivan u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

### Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na klirens retifanlimaba procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s blagim ( $n = 93$ ; UB > GGN do  $1,5$  GGN-a ili AST > GGN) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s bolesnicima s normalnom ( $n = 692$ ; TBC i AST  $\leq$  GGN) funkcijom jetre. Nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu retifanlimaba. Podaci u bolesnika s umjerenim ( $n = 1$ ; UB između  $1,5$  i  $3,0$  puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Retifanlimab nije ispitivan u bolesnika s teškim (UB između  $3,0$  i  $10$  puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu primijećeni toksikološki značajni nalazi u majmuna u ispitivanjima u trajanju do 13 tjedana pri izloženosti koja je bila dovoljno veća u usporedbi s kliničkom izloženošću pri preporučenoj dozi od  $500$  mg retifanlimaba svaka 4 tjedna.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu kancerogenog ili genotoksičnog potencijala retifanlimaba. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti retifanlimaba na životinjama. Jedna od središnjih funkcija puta PD-1/PD-L1 jest očuvanje trudnoće održavanjem imunosne tolerancije majke na fetus. U mišjim modelima skotnosti pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije ometa toleranciju na fetus i dovodi do povećanog gubitka fetusa; stoga potencijalni rizici primjene retifanlimaba tijekom trudnoće uključuju povećane stope pobačaja ili mrtvorodenosti. Kao što je navedeno u literaturi, nije bilo malformacija povezanih s blokadom PD-1/PD-L1 signalizacije u potomstvu ovih životinja; međutim, imunosno posredovani poremećaji pojavili su se u miševa kojima su inaktivirani (engl. *knockout*) PD-1 i PD-L1. Na temelju njegovog mehanizma djelovanja, izloženost fetusa retifanlimabu može povećati rizik od razvoja imunosno posredovanih poremećaja ili promjene normalnog imunosnog odgovora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat (za prilagođavanje pH) (E262)  
acetatna kiselina, ledena (E260)  
saharoza  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i/ili otapalima, osim onih navedenih u dijelu 6.6. Drugi lijekovi ne smiju se istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

2 godine

#### Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i do 8 sati na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Lijek u primjeni ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I, zatvorena klorobutilnim gumenim čepom obloženim FluroTec slojem, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom, koja sadrži 20 ml koncentrata.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Priprema i primjena

- Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost krutih čestica i promjena boje. Retifanlimab je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina, bez vidljivih čestica. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Nemojte protresati bočicu.
- Izvucite 20 ml (500 mg) koncentrata retifanlimaba iz bočice i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5 %) kako biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom između 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Koristite vrećice za infuziju od poli(vinilklorida) (PVC) i di-2-etilheksilftalata (DEHP), poliolefin kopolimera, poliolefina s poliamidom ili etilenvinilacetata.
- Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim okretanjem. Nemojte protresati vrećicu za infuziju.
- S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je:
  - 8 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) (uključujući vrijeme infuzije).  
ILI
  - 24 sata u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ako se nalazi u hladnjaku, ostavite razrijeđenu otopinu da dosegne sobnu temperaturu prije primjene. Razrijeđena otopina mora se primijeniti unutar 4 sata (uključujući vrijeme infuzije) nakon što se izvadi iz hladnjaka. Ne zamrzavati.
- Bacite ako je razrijeđena otopina promijenila boju ili sadrži krute čestice, osim prozirnih do bijelih čestica u tragovima.

- Primijenite otopinu retifanlimaba intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta kroz sterilni, apirogeni linijski ili pričvrсни filter s malom sposobnošću vezivanja proteina, veličine pora od 0,2 mikrometra do 5 mikrometara, izrađen od polietersulfona, poli(vinilidenfluorida) ili celulozaacetata ili kroz linijski ili pričvrсни filter s mrežicom veličine pora od 15 mikrometara.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.

#### Zbrinjavanje

- Retifanlimab je namijenjen samo za jednokratnu primjenu; bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1800/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2024.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka ZYNYZ na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Svrha edukacijskog programa jest minimizirati rizik od imunosno posredovanih nuspojava i optimizirati odnos rizika i koristi lijeka ZYNYZ. Cilj ovog programa jest osigurati da bolesnik cijelo vrijeme ima informacije o liječenju lijekom ZYNYZ i njegovim važnim rizicima od imunosno posredovanih nuspojava te da dođe do relevantnih zdravstvenih radnika prema potrebi. Informacije na Kartici za bolesnika usmjerene su na znakove i simptome imunosno posredovanih nuspojava i najbolje postupke koje moraju poduzeti bolesnik i relevantni zdravstveni radnik.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se ZYNYZ stavlja na tržište svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati ZYNYZ imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Uputu o lijeku
- Karticu za bolesnika

**Kartica za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući i hitna stanja, da bolesnik koristi ZYNYZ
- napomenu da liječenje lijekom ZYNYZ može povećati rizik od imunosno posredovanih nuspojava
- znakove ili simptome sigurnosnih problema i kada potražiti pomoć od zdravstvenog radnika
- kontaktne podatke liječnika koji je propisao ZYNYZ

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ZYNYZ 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
retifanlimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 500 mg retifanlimaba (25 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: E262, E260, saharoza, E433, voda za injekcije  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
500 mg/20 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1800/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**  
**NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

ZYNYZ 500 mg sterilni koncentrat  
retifanlimab  
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 mg/20 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### ZYNYZ 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju retifanlimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek, jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pobrinite se da imate ovu karticu sa sobom dok se liječite lijekom ZYNYZ.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je ZYNYZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati ZYNYZ
3. Kako se ZYNYZ daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ZYNYZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je ZYNYZ i za što se koristi**

ZYNYZ sadrži djelatnu tvar retifanlimab, monoklonsko protutijelo (protein koji prepoznaje i veže se za specifičnu ciljnu tvar u tijelu). ZYNYZ pomaže Vašem imunom sustavu u borbi protiv raka.

ZYNYZ se koristi kod odraslih za liječenje:

- **planocelularnog karcinoma analnog kanala**, najčešće vrste raka anusa. Lijek se primjenjuje kada se rak proširi ili vrati nakon početnog liječenja i nije ga moguće liječiti kirurškim zahvatom. Kada se primjenjuje za liječenje ove vrste raka, ZYNYZ se daje u kombinaciji s kemoterapijom. Važno je da pročitate i upute o lijeku za specifičnu kemoterapiju koju primате. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, obratite se svom liječniku.
- **karcinoma Merkelovih stanica**, rijetke vrste **raka kože**. Daje se kada se rak proširi ili vrati i ne može se liječiti operacijom ili zračenjem.

#### **2. Što morate znati prije nego što počnete primati ZYNYZ**

##### **Ne smijete primati ZYNYZ**

- ako ste alergični na retifanlimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što počnete primati ZYNYZ ako:

- imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice)
- ste imali presađak solidnog organa ili presađak koštane srži (matičnih stanica) za koji su korištene matične stanice darivatelja
- imate probleme s plućima ili disanjem
- imate probleme s jetrom ili bubrezima

- imate šećernu bolest.

ZYNYZ djeluje na Vaš imunski sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela. Rizik od tih nuspojava mogao bi biti veći ako već imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice). Isto tako možete doživjeti česta rasplamsavanja Vaše autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako tijekom liječenja imate bilo koji od sljedećih simptoma ili ako se pogoršaju:

- simptome **upale pluća** (pneumonitis) kao što su otežano disanje, bol u prsnoj koži, pojava kašlja ili kašalj koji se pogoršava.
- simptome **upale crijeva** (kolitis) kao što su učestali proljev, često s krvlju i/ili sluzi, češće pražnjenje crijeva nego inače, krvave, crne ili katranaste stolice i jaka bol u trbuhu ili osjetljivost.
- **upalu jetre**. Simptomi uključuju mučninu koja ne prolazi ili povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žutilo očiju i/ili kože, omamljenost, tamnu boju urina, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je uobičajeno.
- **probleme sa žlijezdama koje proizvode hormone** (uključujući hipofizu, štitnjaču i nadbubrežne žlijezde) koji mogu utjecati na rad ovih žlijezda. Simptomi uključuju ubrzane otkucaje srca, omaglicu, nesvjesticu, ekstremni umor, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje, promjenu tjelesne težine, gubitak dlaka, osjećaj hladnoće ili zatvor.
- **šećernu bolest tipa 1 ili dijabetičku ketoacidozu**. Simptomi šećerne bolesti uključuju jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače, učestalo mokrenje, gubitak tjelesne težine, osjećaj umora ili mučnine. Simptomi dijabetičke ketoacidoze uključuju poteškoće s jasnim razmišljanjem, pospanost, bol u želucu, ubrzano i duboko disanje, slatkast ili voćni zadih, sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris urina ili znoja.
- **upalu bubrega**. Simptomi uključuju smanjen volumen mokraće, pjenastu mokraću, krv ili tragove krvi u mokraći, što može promijeniti boju mokraće, natečene gležnjeve ili gubitak apetita.
- **probleme s kožom** koji mogu dovesti do teške kožne reakcije poznate kao toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom. Simptomi uključuju osip, svrbež, mjehuriće na koži ili čireve u ustima ili u sluznici nosa, grla ili genitalnog područja.
- simptome **upale u drugim dijelovima tijela** kao što su oči (promjene vida), zglobovi, mišići, živci, gušterača (simptomi uključuju bol u trbuhu, mučninu ili povraćanje) ili srčani mišić.
- simptome **reakcija povezanih s infuzijom** kao što su zimica, drhtavica, ukočenost, vrućica, svrbež, osip, nalet crvenila ili otečeno lice, nedostatak zraka ili piskanje, osjećaj vrtoglavice ili nesvjestice.

Ako tijekom liječenja imate bilo koji od gore navedenih simptoma, ne pokušavajte sami liječiti simptome primjenom drugih lijekova. Vaš liječnik može:

- dati Vam druge lijekove za sprječavanje komplikacija i ublažavanje simptoma,
- nadzirati Vas,
- odgoditi sljedeću dozu lijeka ZYNYZ,
- prekinuti liječenje ili
- smanjiti brzinu ili zaustaviti infuziju ovisno o težini reakcije, ako imate reakciju povezanu s infuzijom kada primite ZYNYZ.

Imajte na umu da su gore navedeni simptomi **ponekad odgođeni** i mogu se pojaviti tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze.

**Komplikacije odbacivanja presatka solidnog organa**, uključujući bolest presatka protiv primatelja, u bolesnika koji su primili presađak koštane srži (matičnih stanica) koji koristi matične stanice darivatelja, mogu dovesti do smrti. Mogu se pojaviti ako ste podvrgnuti transplantaciji prije ili nakon liječenja lijekom ZYNYZ. Liječnik će Vas pratiti zbog mogućih pojava ovih komplikacija.

### **Djeca i adolescenti**

ZYNYZ se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije ispitan u toj skupini bolesnika.

### **Drugi lijekovi i ZYNYZ**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo se posebno odnosi na lijekove koji slabe Vaš imunosni sustav, kao što su kortikosteroidi (jedan od primjera je prednizon), koji mogu ometati učinak lijeka ZYNYZ. Kada se liječite lijekom ZYNYZ, liječnik Vam može propisati kortikosteroide kako bi smanjio nuspojave koje biste mogli imati tijekom liječenja.

### **Kontracepcija**

Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka ZYNYZ.

### **Trudnoća**

**Ne smijete primiti ZYNYZ ako ste trudni**, osim ako vam to izričito ne preporuči liječnik. ZYNYZ može izazvati štetne učinke ili smrt Vašeg nerođenog djeteta. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Dojenje**

Nije poznato prelazi li ZYNYZ u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Upitajte svog liječnika za savjet ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

ZYNYZ može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se osjećate umorno, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne osjećate bolje.

### **ZYNYZ sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego što ga primite, ZYNYZ, se miješa s otopinom koja može sadržavati natrij. Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

## **3. Kako se ZYNYZ daje**

ZYNYZ ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka.

Preporučena doza lijeka ZYNYZ je 500 mg svaka 4 tjedna.

Za liječenje planocelularnog karcinoma analnog kanala ZYNYZ se daje u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Liječnik će Vam dati ZYNYZ dripom u venu (intravenskom infuzijom) koji će trajati oko 30 minuta.

Vaš će liječnik odlučiti koliko ciklusa liječenja trebate primiti.

### **Ako propustite termin za primanje lijeka ZYNYZ**

Vrlo je važno da ne propustite dozu ovog lijeka. Odmah se obratite svom liječniku ili bolnici kako biste promijenili termin.

### **Ako prestanete primati ZYNYZ**

Prekid liječenja može prekinuti učinak lijeka. Nemojte prekidati liječenje lijekom ZYNYZ bez suglasnosti liječnika.

### **Kartica za bolesnika**

Važne informacije iz ove upute o lijeku nalaze se u Kartici za bolesnika koju ste dobili od liječnika. Važno je da zadržite ovu Karticu za bolesnika i pokažete je svom partneru ili njegovateljima.

U slučaju bilo kakvih pitanja o Vašem liječenju, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

ZYNYZ može imati ozbiljne nuspojave, koje ponekad mogu biti opasne po život i dovesti do smrti. Ove se nuspojave mogu javiti bilo kada tijekom liječenja, pa čak i nakon završetka liječenja. Možete dobiti više od jedne nuspojave u isto vrijeme (za simptome pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

**Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima bolesnika s karcinomom Merkelovih stanica, liječenih samo retifanlimabom.**

**Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala pluća (*pneumonitis*)
- upala crijeva (*kolitis*)
- upala jetre (*hepatitis*)
- oštećenje stanica jetre (*hepatocelularno oštećenje*)
- iznenadno oštećenje bubrega (*akutno oštećenje bubrega*)
- zatajenje bubrega
- reakcije povezane s infuzijom koje mogu uzrokovati simptome kao što su zimica, drhtavica ili vrućica, svrbež ili osip, nalet crvenila ili otečeno lice, nedostatak zraka ili piskanje, osjećaj vrtoglavice ili mučnine.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala hipofize u bazi mozga (*hipofizitis*)
- kiselina u krvi koja nastaje zbog šećerne bolesti (*dijabetička ketoacidoza*)
- oštećenje živaca koje uzrokuje utrnulost i slabost (*polineuropatija*)
- uklještenje živca uzrokovano oštećenjem korijenja živca (živaca) u kralježnici (*radikulopatija*)
- oštećenje živca u grkljanu koji se koristi za disanje, gutanje i govor (*paraliza glasnica*)
- upala očiju (*uveitis*)
- upala rožnice ili prozirnog tkiva na prednjem dijelu oka (*keratitis*)
- upala ovojnice srca koja često uzrokuje ostru bol u prsnom košu (*perikarditis*)
- upala srčanog mišića (*miokarditis*)
- upala gušterače (*pankreatitis*)

**Druge nuspojave** mogu se pojaviti sa sljedećim učestalostima:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- smanjen apetit
- proljev
- mučnina
- zatvor
- osip
- svrbež kože (*pruritus*)

- bol u zglobovima (*artralgija*)
- umor
- vrućica (*pireksija*)

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nedovoljno aktivna štitnjače (*hipotireoza*)
- prekomjerno aktivna štitnjača (*hipertireoza*)
- neuobičajene senzacije kao što su trnci ili utrnulost šaka ili stopala (*parestezija*)
- povećana razina jetrenih enzima u krvi, uključujući alanin aminotransferazu i aspartat aminotransferazu
- povećane razine bilirubina u krvi
- povećane razine kreatinina u krvi
- povećane razine hormona koji stimulira štitnjaču u krvi
- povećana razina amilaze, enzima koji razgrađuje škrob
- povećane razine lipaze, enzima koji razgrađuje masti

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 od 100 osoba):

- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (*adrenalna insuficijencija*)
- upala štitnjače (*tiroiditis*)
- upala žučnih vodova (*kolangitis*)
- povećane razine bilirubina u krvi što dovodi do žutila očiju i kože (*hiperbilirubinemija*)
- upala zglobova (*artritis*)
- upala mišića (*miozitis*)
- upala tkiva između mišića i kože koja može uzrokovati oticanje kože (*eozinofilni fasciitis*)
- upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost (*reumatska polimialgija*)
- smanjene razine hormona koji stimulira štitnjaču u krvi

**U kliničkom ispitivanju bolesnika s planocelularnim karcinomom analnog kanala (SCAC) liječenih retifanlimabom u kombinaciji s kemoterapijom zabilježene su sljedeće nuspojave.**

**Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- upala crijeva (*kolitis*)
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, poteškoće pri kretanju, trnce ili žarenje u šakama, rukama i nogama

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga (*hipofizitis*)
- upala jetre (*hepatitis*)
- reakcije povezane s infuzijom koje mogu uzrokovati simptome poput zimice, drhtavice ili vrućice, svrbeža ili osipa, crvenila ili oticanja lica, nedostatka daha ili piskanja pri disanju, vrtoglavice ili mučnine.

**Ostale nuspojave** mogu se javiti sa sljedećim učestalostima:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (*limfopenija i neutropenija*)
- smanjena aktivnost štitnjače (*hipotireoza*)
- svrbež kože (*pruritus*)
- osip
- neuobičajen umor ili slabost (*astenija*)
- povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (*adrenalna insuficijencija i sekundarna adrenokortikalna insuficijencija*)
- pojačana aktivnost štitnjače (*hipertireoza*)
- povišene razine šećera u krvi (*hiperglikemija*)
- snižene razine natrija u krvi (*hiponatrijemija*)
- upala desni (*stomatitis*)
- upala zglobova (*artritis*)
- povišene razine jetrenih enzima u krvi, uključujući aspartat aminotransferazu
- povišene razine lipaze, enzima koji razgrađuje masti
- povišene razine kreatinina u krvi
- povišene razine amilaze, enzima koji razgrađuje škrob

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala štitnjače (*tireoiditis*)
- upala žučnih kanala (*kolangitis*)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati ZYNYZ**

ZYNYZ ćete dobiti u bolnici ili klinici, a za njegovo čuvanje će biti odgovorni zdravstveni djelatnici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se pripremi, infuzija se može čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 8 sati na temperaturi od 20 °C do 25 °C, od trenutka pripreme do završetka primjene infuzije.

Nemojte čuvati neiskorišteni lijek za ponovnu upotrebu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što ZYNYZ sadrži**

- Djelatna tvar je retifanlimab.  
Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 25 mg retifanlimaba.  
Jedna bočica koncentrata od 20 ml sadrži 500 mg retifanlimaba.
- Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat (E262), acetatna kiselina (ledena) (E260), saharoza, polisorbit 80 (E433), voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „ZYNYZ sadrži natrij“.

### **Kako ZYNYZ izgleda i sadržaj pakiranja**

ZYNYZ je bistar do blago opalescentan, bezbojan do blijedožut koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Dostupan je u pakiranju koje sadrži 1 staklenu bočicu od 20 ml koncentrata.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

#### Priprema i primjena

- Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje. Retifanlimab je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina, bez vidljivih čestica. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Nemojte protresati bočicu.
- Izvucite 20 ml (500 mg) koncentrata retifanlimaba iz bočice i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5 %) kako biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom između 1,4 mg/ml do 10 mg/ml. Koristite vrećice za infuziju od poli(vinilklorida) (PVC) i di-2-etilheksilftalata (DEHP), poliolefin kopolimera, poliolefina s poliamidom ili etilenvinilacetata.
- Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim okretanjem. Nemojte protresati vrećicu za infuziju.
- S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni je:
  - 8 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) (uključujući vrijeme infuzije).  
ILI
  - 24 sata u hladnjaku na (2 °C – 8 °C). Ako se nalazi u hladnjaku, ostavite razrijeđenu otopinu da dosegne sobnu temperaturu prije primjene. Razrijeđena otopina mora se primijeniti unutar 4 sata (uključujući vrijeme infuzije) nakon što se izvadi iz hladnjaka. Ne zamrzavati.
- Bacite ako je razrijeđena otopina promijenila boju ili sadrži krute čestice, osim prozirnih do bijelih čestica u tragovima.
- Primijenite otopinu retifanlimaba intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta kroz sterilni, apirogeni linijski ili pričvrсни filter s malom sposobnošću vezivanja proteina, veličine pora od 0,2 mikrometra do 5 mikrometara, izrađen od polietersulfona, poli(vinilidenfluorida) ili celulozaacetata ili kroz linijski ili pričvrсни filter s mrežicom veličine pora od 15 mikrometara.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.

#### Zbrinjavanje

- Retifanlimab je namijenjen samo za jednokratnu primjenu; bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA ZAHTJEVU ZA JEDNOGODIŠNJU ZAŠTITU  
PODATAKA O LIJEKU**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.