

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ZYNYZ 500 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 20 ml af innrennslisþykkni inniheldur 500 mg af retifanlímabi.

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 25 mg af retifanlímabi.

Retifanlímab er einstofna mannaðlagað PD-1 IgG4 mótefni (anti-programmed cell death protein-1 immunoglobulin G4) framleitt með raðbrigðærfdækní í frumurækt úr eggjastokkafrumum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til lítilla ópallýsandi litlaus til ljósgul lausn með pH-gildi 5,1 og osmólalstyrk á bilinu 275 til 355 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flöguþekjukrabbamein í endaparmi (SCAC)

ZYNYZ er ætlað til samhliða notkunar með karbóplatíni og paklítaxeli sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi með meinvörpum eða sem er staðbundið, endurkomið og óskurðtækt.

Bjálkakrabbamein (MCC)

ZYNYZ er ætlað sem einlyfja fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með bjálkakrabbamein (Merkel-frumkrabbamein (MCC)) sem er endurkomið, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum þar sem hvorki er unnt að beita læknanði skurðaðgerð né geislameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferð skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Flöguþekjukrabbamein í endaparmi (SCAC)

Ráðlagður skammtur er 500 mg retifanlímab gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 4 vikna fresti samhliða karbóplatíni og paklítaxeli í 6 meðferðarlotum sem fylgt er eftir með 500 mg af retifanlímabi sem einlyfjameðferð á 4 vikna fresti í allar meðferðarlotur eftir það. Meðferð skal haldið áfram í allt að eitt ár þar til sjúkdómur versnar eða eiturveðanir verða óásættanlegar. Upplýsingar um skammta og gjöf karbóplatíns og paklítaxels, þ.m.t. ráðlagða meðferð sjúklings, eru í samantekt á eiginleikum þessara lyfja.

Bjálkakrabbamein

Ráðlagður skammtur er 500 mg retifanlímab gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 4 vikna fresti. Meðferð skal haldið áfram í allt að tvö ár þar til sjúkdómur versnar eða eiturveðir verða óásættanlegar.

Skammtabreytingar

Skammtaaukning eða skammtaminnkun retifanlímab er ekki ráðlögð.

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna ónæmistengdra aukaverkana eru í töflu 1 (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ZYNYZ

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
Millivefslungnabólga	Stig 2	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1.
	Stig 3 eða 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Ristilbólga	Stig 2 eða 3	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1.
	Endurtekin einkenni af stigi 3 eða stig 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Lifrabólga án æxlis í lifur EÐA Hækkaður heildargallrauði	Stig 3 með ASAT eða ALAT yfir 3 en ekki meira en 8 sinnum ULN EÐA TB hækkar í yfir 1,5 og í allt að 3 sinnum ULN	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt ef einkenni hafa ekki gengið til baka innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst eða ef ekki er hægt að minnka skammta prednisóns í minna en 10 mg/sólarhring (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst.
	Stig 4 með aukningu á ASAT eða ALAT yfir 8 sinnum ULN EÐA TB meira en 3 sinnum ULN	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Lifrabólga með æxli í lifur EÐA Hækkaður heildargallrauði	Stig 3 með aukningu á ASAT eða ALAT yfir 5 og allt að 10 sinnum ULN EÐA TB meira en 1,5 en ekki yfir 3 sinnum ULN	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt ef einkenni hafa ekki gengið til baka innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst eða ef ekki er hægt að minnka skammta prednisóns í minna en 10 mg/sólarhring (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst.
	Stig 4 með aukningu á ASAT eða ALAT yfir 10 sinnum ULN EÐA TB meira en 3 sinnum ULN	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
Innkirtlakvillar - Nýrnahettubarkarskerðing - Skjaldvakabrestur - Ofstarfsemi skjaldkirtils - Sykursýki af tegund 1 - Blóðsykurshækkun - Heiladingulsbólga	Nýrnahettubarkarskerðing stigi 2	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1 eða verða að öðru leyti klínískt stöðugar.
	Nýrnahettubarkarskerðing stigi 3 eða 4	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt ef einkenni hafa ekki gengið til baka innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst eða ef ekki er hægt að minnka skammta prednisóns í minna en 10 mg/sólarhring (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst.
	Skjaldvakabrestur af stigi 3 eða 4	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1 eða verða að öðru leyti klínískt stöðugar.
	Ofstarfsemi skjaldkirtils af stigi 3 eða 4	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1 eða verða að öðru leyti klínískt stöðugar.
	Sykursýki af tegund 1 af stigi 3 eða 4 (eða blóðsykurshækkun)	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1 eða verða að öðru leyti klínískt stöðugar.
	Heiladingulsbólga af stigi 2 (einkennalaus)	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Meðferð má hefja á ný eftir að stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð.
	Heiladingulsbólga af stigi 2 (með einkennum, t.d. höfuðverkur, sjóntruflanir)	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Meðferð má hefja á ný eftir að stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð ef við á og niðurtöppun stera er lokið.
	Heiladingulsbólga af stigi 3 eða 4 (með einkennum)	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt ef einkenni hafa ekki gengið til baka innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst eða ef ekki er hægt að minnka skammta prednisóns í minna en 10 mg/sólarhring (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því að meðferð með sterum hófst.
Nýrnabólga með skertri nýrnastarfsemi	Blóðkreatínínhækkun af stigi 2	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1.
	Blóðkreatínínhækkun af stigi 3 eða 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt. ^b

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
Húðviðbrögð	Húðviðbrögð af stigi 3 eða grunur um SJS eða grunur um TEN	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1.
	Þrálátt af stigi 2 (≥ 2 vikur)	
	Húðviðbrögð af stigi 4 eða staðfest SJS eða staðfest TEN	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Hjartavöðvabólga	Staðfest af stigi 2, 3 eða 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir (þ.m.t. vöðvabólga (myositis), heilabólga, afmýlandi taugakvilli, Guillain Barré-heilkenni, sarklíki, rauðalosblóðleysi af völdum sjálfsofnæmis, brisbólga, æðahjúpsbólga, ketónblóðsýring af völdum sykursýki, liðverkir)	Stig 3	Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkanir ná aftur stigi 0-1.
	Stig 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
Þrálátar ónæmistengdar aukaverkanir af stigi 2 eða 3 (að undanskildum innkirtlakvillum)	Af stigi 2 eða 3 (≥ 12 vikum eftir síðast skammt)	
	Endurtekin einkenni af stigi 3 eða stigi 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.
	Endurtekin millivefslungnabólga af stigi 2	
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 1	Stöðvið innrennslið eða hægið á innrennslishraða.
	Stig 2	Fyrsta tilvik: Stöðvið innrennslið og haldið áfram með 50% af upphaflegum hraða ef einkennin ganga til baka innan 1 klst. Síðari tilvik: Stöðvið meðferð fyrir fullt og allt eftir að ráðlögð fyrirbyggjandi meðferð hefur verið gefin.
	Stig 3	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt. Ef sjúklingur bregst hratt við einkennameðferð og/eða við stuttu hléi á innrennsli þarf ekki að stöðva meðferð með retifanlímabi varanlega.
	Stig 4	Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt.

ASAT = aspartatamínótransferasi; ALAT = alanínámínótransferasi; ULN = eðlileg efri viðmiðunarmörk; TB = heildargallrauði, SJS = Stevens-Johnson heilkenni; TEN = húðþekjudrepslos.

^a Eiturverkun stíguð í samræmi við viðmið Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) útg. 5.

^b Stöðva skal meðferð fyrir fullt og allt ef retifanlímab hefur beinar eiturverkanir á nýru.

Sjúklingakort

Allir læknar sem ávísar ZYNYZ skulu kynna sér sjúklingakortið, upplýsa sjúklinga um það og útskýra hvað sjúklingur á að gera ef einhver einkenni ónæmistengdra aukaverkana koma fram. Allir sjúklingar sem fá meðferð með retifanlímabi skulu fá sjúklingakortið afhent.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða meðalmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmörkuð gögn liggja fyrir hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og engin gögn liggja fyrir hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og því er ekki hægt að setja fram skammtaráðleggingar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi. Takmörkuð gögn liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalmikla skerðingu á lifrastarfsemi og engin gögn liggja fyrir hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og því er ekki hægt að setja fram skammtaráðleggingar (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun retifanlímabs á ekki við hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með flöguþekjukrabbamein í endaparmi og bjálkakrabbamein.

Lyfjagjöf

ZYNYZ er til notkunar í bláæð. Það skal þynnt og gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

ZYNYZ má ekki gefa með hraðri inndælingu (intravenous push) eða sem staka inndælingu (bolus injection).

ZYNYZ má aðeins gefa í bláæðalegg með sæfðri 0,2 míkrona til 5 míkrona innbyggðri eða viðbættri síu úr pólýetersúlfóni, pólývínýlidenflúoríði eða sellulósaasetati sem ekki inniheldur sótthitavalda og bindur lítið af próteinum, eða 15 míkrona innbyggðri eða viðbættri möskvasíu. Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennsslöngu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengdar aukaverkanir, sem geta verið alvarlegar eða banvænar, geta komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með retifanlímabi. Ónæmistengdar aukaverkanir geta komið fram í hvaða líffæri eða vef sem er og geta haft áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi samtímis. Þó ónæmistengdar aukaverkanir komi yfirleitt fram meðan á meðferð stendur geta einkenni einnig komið fram eftir að meðferð er hætt. Mikilvægar ónæmistengdar aukaverkanir sem taldar eru upp í þessum kafla taka ekki til allra hugsanlegra ónæmistengdra viðbragða.

Nauðsynlegt er að greina og meðhöndla ónæmistengdar aukaverkanir snemma til að tryggja örugga notkun retifanlímabs. Fylgjast skal með teiknum og einkennum ónæmistengdra aukaverkana hjá sjúklingum. Blóðrannsóknir, þar á meðal lifrarpróf og skjaldkirtilspróf, skulu gerðar og metnar þegar meðferð hefst og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Ef grunur er um ónæmistengdar

aukaverkanir skal tryggja fullnægjandi mat, þar á meðal með samráði við sérfræðing, til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður.

Fresta skal meðferð með retifanlímabi eða hætta henni fyrir fullt og allt, með hliðsjón af alvarleika aukaverkunarinnar og gefa barkstera (1 til 2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða sambærilegu lyfi) eða aðra viðeigandi meðferð. Þegar einkenni hafa gengið til baka að $\leq$ stigi 1 skal draga smám saman úr notkun barkstera og halda því áfram í a.m.k. einn mánuð (sjá töflu 1).

Hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóm benda upplýsingar úr áhorfsrannsóknnum til þess að hættan á ónæmisbundnum aukaverkunum í kjölfar meðferðar með ónæmisvarðstöðvahemlum geti aukist samanborið við hættuna hjá sjúklingum sem ekki eru með sjálfsnæmissjúkdóm. Að auki voru köst undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdóms tíð en meirihluti þeirra var vægur og hægt að meðhöndla. Hins vegar er skortur á upplýsingum um retifanlímab.

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna millivefslungnabólgu. Grun um millivefslungnabólgu skal staðfesta með myndgreiningu og útiloka aðrar orsakir. Meðhöndla skal sjúklinga með skammtabreytingum retifanlímabs og barksterum (sjá töflu 1).

Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri ristilbólgu hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með teiknum og einkennum ristilbólgu hjá sjúklingum og meðhöndla sjúklinga með skammtabreytingum retifanlímabs, hægðastoppandi lyfjum og barksterum (sjá töflu 1).

Ónæmistengd lifrabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri lifrabólgu hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með lifrarprófum sjúklinga fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð stendur eins og við á byggt á klínísku mati og meðhöndla sjúklinga með skammtabreytingu retifanlímabs og barksterum (sjá töflu 1). Við lifrabólgu af stigi 1 skal auka eftirlit með lifrarprófum í tvisvar í viku þar til lifrarpróf hafa náð upphafsgildum á ný.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Greint hefur verið frá ónæmistengdum innkirtlakvillum, þar á meðal skjaldvakabresti, ofstarfsemi skjaldkirtils, nýrnaheittubarkarskerðingu, bólgu í heiladingli og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með skjaldkirtilsstarfsemi sjúklinga fyrir meðferð og reglulega meðan á meðferð stendur og kortisólildum eins og við á byggt á einkennum og/eða lækun skjaldkirtilsörvandi hormóns.

Skjaldvakabrestur og ofstarfsemi skjaldkirtils

Greint hefur verið frá ónæmistengdum skjaldvakabresti og ofstarfsemi skjaldkirtils (þ.m.t. skjaldkirtilsbólgu) hjá sjúklingum sem fá retifanlímab. Meðhöndla skal ónæmistengdan skjaldvakabrest og ofstarfsemi skjaldkirtils (þ.m.t. skjaldkirtilsbólgu) með skammtabreytingum retifanlímabs eins og ráðlagt er í töflu 1.

Heiladingulsbólga

Ónæmistengd heiladingulsbólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með teiknum og einkennum bólgu í heiladingli hjá sjúklingum og meðhöndla sjúklinga með skammtabreytingum retifanlímabs, barksterum og hormónauppbótarmeðferð samkvæmt klínískum ábendingum (sjá töflu 1).

Nýrnaheittubarkarskerðing

Greint hefur verið frá ónæmistengdri nýrnaheittubarkarskerðingu hjá sjúklingum sem fá retifanlímab. Fylgjast skal með teiknum og einkennum nýrnaheittubarkarskerðingar hjá sjúklingum og meðhöndla sjúklinga með barksterum og hormónauppbótarmeðferð samkvæmt klínískum ábendingum (sjá töflu 1).

Sykursýki af tegund 1

Ónæmistengd sykursýki af tegund 1 hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með PD-1 hemlum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með blóðsykurshækkun hjá sjúklingum og teiknum og einkennum sykursýki eins og við á byggt á klínísku mati og meðhöndla sjúklinga með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku eða insúlíni, og skammtabreytingu retifanlímabs (sjá töflu 1).

Ónæmistengd nýrnabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri nýrnabólgu hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með breytingum á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum og meðhöndla sjúklinga með skammtabreytingum retifanlímabs og barksterum (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd húðviðbrögð

Greint hefur verið frá ónæmistengdum húðviðbrögðum, svo sem húðþekjudrepslos, hjá sjúklingum sem fá retifanlímab (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem fá meðferð með PD-1 hemlum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna húðviðbragða. Meðhöndla skal ónæmistengd húðviðbrögð samkvæmt ráðleggingum í töflu 1.

Gæta skal varúðar þegar notkun retifanlímabs er íhuguð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á húð við fyrri meðferð með öðrum varðstöðvahemlum (checkpoint inhibitors).

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Greint var frá klínískt marktækum ónæmistengdum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með retifanlímabi í klínískum rannsóknum, þar á meðal: æðahjúpsbólgu, liðbólgu, vöðvabólgu (myositis), afmýlandi fjöltaugakvilla (t.d. Guillain Barré-heilkenni), brisbólgu, hjartavöðvabólgu, gallrásabólgu og munnbólgu (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með teiknum og einkennum ónæmistengdra aukaverkana hjá sjúklingum og meðhöndla sjúklinga með skammtabreytingum retifanlímabs eins og lýst er í kafla 4.2.

Innrennslistengd viðbrögð

Eins og á við um önnur prótein til lækninga getur retifanlímab valdið innrennslistengdum viðbrögðum sem sum geta verið alvarleg. Fylgjast skal með teiknum og einkennum innrennslistengdra aukaverkana hjá sjúklingum. Gera skal hlé á meðferð með retifanlímabi, hægja á innrennsli eða hætta meðferð fyrir fullt og allt með hliðsjón af alvarleika viðbragða og svörun við meðferð (sjá kafla 4.2). Íhuga skal lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfi og/eða andhistamíni hjá sjúklingum sem hafa áður fengið klínískt marktæk viðbrögð við innrennsli próteina til lækninga (sjá kafla 4.8).

Blóðmeinafræði

Gjöf retifanlímabs samhliða karbóplatíni og paklítaxeli jók hættu á og alvarleika daufkyrningafæðar.

Mælt er með tíðu eftirliti með blóðhag og fylgja skal leiðbeiningum um meðferð við daufkyrningafæð.

Aukaverkanir tengdar ígræðslu

Höfnun líffæraígræðslu

Greint hefur verið frá höfnun líffæraígræðslu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 hemlum eftir markaðssetningu viðkomandi lyfs. Meðferð með retifanlímabi getur aukið hættu á höfnun hjá líffæraþegum. Vega skal og meta ávinning af meðferð með retifanlímibi samanborið við áhættu á hugsanlegri höfnun líffæraígræðslu hjá þessum sjúklingum.

Fylgikvillar ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT)

Banvænir fylgikvillar og aðrir alvarlegir fylgikvillar geta komið upp hjá sjúklingum sem fá ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) fyrir eða eftir meðferð með PD-1-/PD-L1-blokkandi mótefni. Fylgikvillar sem tengjast ígræðslu eru m.a. ofurbráð hýsilsótt (GvHD), bráð hýsilsótt, langvinn hýsilsótt, bláæðateppusjúkdómur í lifur eftir undirbúningsmeðferð með minnkuðum

styrkleika og hitaheilkenni sem krefst sterameðferðar (án þess að smitvaldur sé þekktur). Þessir fylgikvillar geta komið fram þrátt fyrir að inngrípsmeðferð sé veitt milli PD-1-/PD-L1-blokkandi meðferðar og ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Fylgjast skal náið með vísbendingum um fylgikvilla sem tengjast ígræðslu hjá sjúklingum og þörf getur verið á tafarlausu inngrípi. Íhuga skal ávinning á móti áhættu af meðferð með PD-1/PD-L1-blokkandi mótefni fyrir eða eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Sjúklingar sem útilokaðir voru frá klínísku áætluninni

Sjúklingar sem eftirfarandi átti við voru útilokaðir frá klínísku áætluninni: ECOG-færniskor (Eastern Cooperative Oncology Group) í upphafi ≥ 2 ; meinvörp í miðtaugakerfi með einkennum; fyrri ónæmismeðferð eða sjálfsofnæmissjúkdómur sem krafðist altæktrar meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum; saga um aðra illkynja sjúkdóma á síðustu 3 árum; líffæraígræðsla eða virk lifrabólguþýking. Sjúklingar með ómeðhöndlaða HIV-sýkingu (CD4+ fjöldi < 300 frumur/ μ l, greinanlegt veirumagn eða fá ekki mjög virka andretrovírusmeðferð) voru einnig útilokaðir.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar með retifanlímabi. Þar sem retifanlímab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki gert ráð fyrir lyfjamilliverkunum vegna umbrota.

Forðast skal notkun altækra barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með retifanlímabi er hafin, að undanskildum lífeðlisfræðilegum skömmtum altækra barkstera (≤ 10 mg/sólarhring af prednisóni eða sambærilegu) þar sem slík lyf geta hugsanlega haft truflandi áhrif á lyfhrif og verkun retifanlímabs. Þó má nota altæka barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf til meðferðar við ónæmistengdum aukaverkunum eftir að meðferð með retifanlímabi hefur verið hafin (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Retifanlímab er ekki talið valda eða verða fyrir áhrifum af lyfjamilliverkunum þar sem lyfjaflutningsprótein eða CYP-ensím koma við sögu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með retifanlímabi stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt retifanlímabs.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun retifanlímabs hjá þunguðum konum. Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir hjá dýrum með retifanlímabi. Dýrannsóknir hafa sýnt að hömlun á PD-1-/PD-L1 ferlinu getur leitt til aukinnar hættu á ónæmismiðlaðri höfnun fóstursins sem leiðir til fósturdaða. Byggt á verkunarhætti gæti retifanlímab því valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Vitað er að manna IgG4-ónæmisglóbúlín fara yfir fylgju, því er líklegt að retifanlímab berist frá móður til fósturs. ZYNYZ er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort retifanlímab skilst út í brjóstamjól. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað retifanlímabs í móðurmjól dýra.

Þekkt er að manna IgG skilst út í brjóstamjól fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttni þess verður fljótlega lág; því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn á þessu stutta tímabili. Fyrir þetta tiltekna tímabil þarf að veita og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og

ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með retifanlímabi. Eftir það má nota retifanlímab meðan á brjóstagjöf stendur ef klínísk þörf er á.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif retifanlímabs á frjósemi. Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir á dýrum til að meta áhrif retifanlímabs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZYNYZ hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna mögulegra aukaverkana svo sem þreytu (sjá kafla 4.8) skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að retifanlímab hafi ekki slíkar aukaverkanir í för með sér.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ónæmistengdar aukaverkanir komu fram með retifanlímabi. Flestar þeirra, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir, gengu til baka þegar viðeigandi lyfjameðferð var hafin eða þegar meðferð með retifanlímabi var stöðvuð (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan).

Öryggi retifanlímab einlyfjameðferðar hefur verið metið hjá 452 sjúklingum með langt gengin illkynja æxli sem fengu ráðlagðan 500 mg skammt á 4 vikna fresti, þar með talið 107 sjúklingum með bjálkkrabbamein sem er endurkomið, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum. Miðgildi meðferðarlengdar var 5,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur – 27 mánuðir). Algengustu aukaverkanir voru þreyta (35,4%), útbrot (18,8%), niðurgangur (18,6%), blóðleysi (16,2%), kláði (15,9%), liðverkur (13,3%), hægðatregða (13,3%), ógleði (13,3%), sótthiti (13,1%) og minnkuð matarlyst (12,6%). Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 11,7% sjúklinga; flestar alvarlegar aukaverkanir voru ónæmistengdar aukaverkanir. Meðferð með ZYNYZ var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 8% sjúklinga; oftast voru það ónæmistengdar aukaverkanir.

Öryggi retifanlímabs í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli hefur verið metið hjá 154 sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi með meinvörpum eða sem er staðbundið, endurkomið og óskurðtækt. Miðgildi meðferðarlengdar með retifanlímabi var 7,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur – 14,6 mánuðir). Algengustu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (70,1%), kláði (24%), útbrot (23,4%), eitilfrumnafæð (14,3%), skjaldvakabrestur (14,3%) og hækkuð gildi alanínaminótransferasa (10,4%). Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 13,6% sjúklinga; flestar alvarlegar aukaverkanir voru ónæmistengdar aukaverkanir. Meðferð með ZYNYZ var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 5,8% sjúklinga; oftast voru það ónæmistengdar aukaverkanir.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinuðum niðurstöðum fyrir sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með ZYNYZ (N = 452) og í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154) koma fram í töflu 2.

Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með retifanlímabi

	Retifanlímab einlyfjameðferð (N = 452)		Retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154)	
Líffæraflokkur	Tíðni af öllum stigum	Tíðni af stigi 3–4	Tíðni af öllum stigum	Tíðni af stigi 3–4
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðleysi ^a	Algengar Blóðleysi ^a	Mjög algengar Eitilfrumnafæð ^b Daufkyrningafæð ^c	Mjög algengar Daufkyrningafæð ^c Algengar Eitilfrumnafæð ^b
Innkirtlar	Algengar Skjaldvakabrestur Ofstarfsemi skjaldkirtils Sjaldgæfar Nýrnahettubarkar- skerðing Skjaldkirtilsbólga ^d Heiladingulsbólga Sykursýki af tegund 1 ^e	Sjaldgæfar Nýrnahettubarkar- skerðing Heiladingulsbólga Sykursýki af tegund 1 ^e	Mjög algengar Skjaldvakabrestur Algengar Nýrnahettubarkar- skerðing Ofstarfsemi skjaldkirtils Heiladingulsbólga Blóðsykurshækkun Sjaldgæfar Sjálfsnæmis- skjaldkirtilsbólga Afleidd nýrnahettubarkar- skerðing	Algengar Nýrnahettubarkar- skerðing Sjaldgæfar Skjaldvakabrestur Ofstarfsemi skjaldkirtils Afleidd nýrnahettubarkar- skerðing
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst	Algengar Natríumlækkun í blóði	Algengar Natríumlækkun í blóði
Taugakerfi	Algengar Náladofi Sjaldgæfar Fjöлтаugakvilli ^f Taugaróttakvilli Lömun í raddböndum	Sjaldgæfar Fjöлтаugakvilli ^f Taugaróttakvilli	Mjög algengar Útlægur skyntaugakvilli Algengar Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn- og hreyfitaugakvilli	Algengar Útlægur skyn- og hreyfitaugakvilli
Augu	Sjaldgæfar Æðahjúpsbólga ^g Glærubólga	Sjaldgæfar Æðahjúpsbólga ^g		
Hjarta	Sjaldgæfar Gollurshússbólga Hjartavöðvabólga	Sjaldgæfar Hjartavöðvabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Millivefslungna- bólga ^h	Sjaldgæfar Millivefslungna- bólga ^h		

	Retifanimab einlyfjameðferð (N = 452)		Retifanimab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154)	
Meltingarfæri	Mjög algengar Niðurgangur Ógleði Hægðatregða Algengar Ristilbólga ⁱ Sjaldgæfar Brisbólga	Sjaldgæfar Niðurgangur Brisbólga Ristilbólga ⁱ	Mjög algengar Ristilbólga ⁱ Algengar Munnbólga	Algengar Ristilbólga ⁱ
Lifur og gall	Algengar Lifrarfrumu- skemmdir Lifrabólga ^k Sjaldgæfar Gallrauðadreyri Gallrásabólga	Sjaldgæfar Lifrabólga ^k Lifrarfrumu- skemmdir Gallrásabólga Gallrauðadreyri	Algengar Lifrabólga ^l Sjaldgæfar Gallrásarbólga vegna ónæmisviðbragða	Algengar Lifrabólga ^l Sjaldgæfar Gallrásarbólga vegna ónæmisviðbragða
Húð og undirhúð	Mjög algengar Útbrot ^m Kláði	Algengar Útbrot ^m	Mjög algengar Kláði Útbrot ⁿ	Algengar Útbrot ⁿ Sjaldgæfar Kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar Liðverkir Sjaldgæfar Liðbólga ^o Vöðvabólga Rauðkyrningafells- bólga (eosinophilic fasciitis) Fjölhvöðvagigt	Sjaldgæfar Liðverkir Liðbólga ^o Vöðvabólga Rauðkyrninga- fellsbólga (eosinophilic fasciitis)	Algengar Liðbólga	
Nýru og þvaggfæri	Algengar Bráður nýrnaskaði Nýrnabilun Sjaldgæfar Millivefsnýrna- píplubólga	Sjaldgæfar Bráður nýrnaskaði Millivefsnýrna- píplubólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta ^p Sótthiti	Algengar Þreyta ^p Sjaldgæfar Sótthiti	Mjög algengar Þróttleysi	Algengar Þróttleysi

	Retifanlimab einlyfjameðferð (N = 452)		Retifanlimab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154)	
Rannsóknarniðurstöður	Algengar Hækkuð gildi transamínasa ^a Hækkuð kreatínigildi í blóði Amýlasahækkun Lípasahækkun Hækkuð gildi gallrauða í blóði Hækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði Sjaldgæfar Lækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði	Algengar Hækkuð gildi transamínasa ^a Sjaldgæfar Hækkuð gildi gallrauða í blóði Lípasahækkun Hækkuð kreatínigildi í blóði Amýlasahækkun	Mjög algengar Alanínamínó-transferasahækkun Algengar Aspartatamínó-transferasahækkun Lípasahækkun Hækkuð kreatínigildi í blóði Amýlasahækkun	Common Alanínamínó-transferasahækkun Aspartatamínó-transferasahækkun Lípasahækkun Sjaldgæfar Hækkuð kreatínigildi í blóði Amýlasahækkun
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar Innrennslistengd svörun ^f	Sjaldgæfar Innrennslistengd svörun ^f	Algengar Innrennslistengd svörun	Sjaldgæfar Innrennslistengd svörun

^a Nær yfir blóðleysi, járnskortsblóðleysi, blóðleysi í illkynja sjúkdómi og blóðleysi vegna B12-vítamínskorts.

^b Nær yfir eitilfrumnaefæð og lækkaða eitilfrumutalningu.

^c Nær yfir daufkyrningafæð og lækkaða daufkyrningatalningu.

^d Nær yfir skjaldkirtilsbólgu og skjaldkirtilsbólgu af völdum sjálfsofnæmis.

^e Nær yfir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

^f Nær yfir fjöltaugakvilla og afmýlandi fjöltaugakvilla.

^g Nær yfir æðahjúpsbólgu og lithimnubólgu.

^h Nær yfir millilivefslungnabólgu, millilivefslungnasjúkdóm, trefjunarlungnabólgu og íferð í lunga.

ⁱ Nær yfir ristilbólgu og ónæmismiðlaða garnar- og ristilbólgu.

^j Nær yfir ristilbólgu, ónæmissvar tengt garna- og ristilbólgu og ónæmismiðlaðan niðurgang.

^k Nær yfir lifrabólgu og sjálfsofnæmislifrabólgu.

^l Nær yfir lifrabólgu og ónæmismiðlaða lifrabólgu.

^m Nær yfir útbrot, dröfnuörðubrot, roðaútbrot, kláðaútbrot, húðbólgu, sóra, dröfnuútbrot, örðuútbrot, hornlagsskæning, graftedútbrot, blöðruhúðbólgu, handa-fótaheilkenni, húðþekjudrepslos og eitrunarútbrot á húð.

ⁿ Nær yfir útbrot, húðroðaútbrot, dröfnuörðubrot og kláðaútbrot.

^o Nær yfir liðbólgu og fjölíðagigt.

^p Felur í sér þróttleysi og þreytu.

^q Nær yfir hækkun transamínasa, hækkun alanínamínótransferasa og hækkun aspartatamínótransferasa.

^r Nær yfir lyfjaofnæmi og innrennslistengd viðbrögð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Völdu aukaverkanirnar sem lýst er hér á eftir eru byggðar á öryggi retifanlimab einlyfjameðferðar í sameinuðu öryggisþýði 452 sjúklinga með langt gengin illkynja æxli, þar á meðal voru sjúklingar með bjálkakrabbamein sem er endurkomið, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, og og á öryggi retifanlimabs við samhliða meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli hjá 154 sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi með meinvörpum eða sem er staðbundið, endurkomið og óskurðtækt. Meðferð þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.2.

Ónæmistengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4)

Ónæmistengd millilivefslungnabólga

Ónæmistengd millilivefslungnabólga kom fram hjá 3,1% sjúklinga sem fengu retifanlimab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 1,3% sjúklinga, stig 3 hjá 0,9% sjúklinga og stig 5 hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum millilivefslungnabólgu var 100 dagar (á bilinu 43–673 dagar). Millilivefslungnabólga leiddi til þess að meðferð með retifanlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,2% sjúklinga. Af sjúklingum með millilivefslungnabólgu fengu 71,4% altæka barkstera.

Millivefslungnabólga gekk til baka hjá 78,6% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 37 dagar (á bilinu 9–104 dagar).

Ónæmistengd ristilbólga

Ónæmistengd ristilbólga kom fram hjá 2,7% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 1,1% sjúklinga, stig 3 hjá 0,4% sjúklinga og stig 4 hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum ristilbólgu var 165,5 dagar (á bilinu 11–749 dagar). Ristilbólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,9% sjúklinga. Af sjúklingum með ristilbólgu fengu 75% altæka barkstera og 8,3% fengu annað ónæmisbælandi lyf (influximab). Ristilbólga gekk til baka hjá 66,7% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 83,5 dagar (á bilinu 15–675 dagar).

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom ónæmistengd ristilbólga fyrir hjá 10,4% sjúklinga, þar af stig 2 hjá 3,2% sjúklinga, stig 3 hjá 2,6% sjúklinga og stig 4 hjá 0,6% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum ristilbólgu var 83,5 dagar (á bilinu 3 – 271 dagar). Ristilbólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt hjá 1,3% sjúklinga. Af sjúklingum með ristilbólgu fengu 93,8% altæka barkstera og 6,3% fengu annað ónæmisbælandi lyf (influximab). Ristilbólga gekk til baka hjá 93,8% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 27 dagar (á bilinu 1–102 dagar).

Ónæmistengd nýrnabólga

Ónæmistengd nýrnabólga kom fram hjá 2% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 0,4% sjúklinga, stig 3 hjá 1,1% sjúklinga og stig 4 hjá 0,4% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum nýrnabólgu var 176 dagar (á bilinu 15–515 dagar). Nýrnabólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,1% sjúklinga. Af sjúklingum með nýrnabólgu fengu 66,7% altæka barkstera. Nýrnabólga gekk til baka hjá 44,4% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 22,5 dagar (á bilinu 9–136 dagar).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Skjaldvakabrestur kom fram hjá 10,2% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 4,9% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum skjaldvakabrests var 88 dagar (á bilinu 1–505 dagar). Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt. Skjaldvakabrestur gekk til baka hjá 32,6% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 56 dagar (á bilinu 2–224 dagar).

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom skjaldvakabrestur fyrir hjá 14,3% sjúklinga, þar af stig 2 hjá 9,1% sjúklinga og stig 4 hjá 0,6% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum skjaldvakabrests var 138,5 dagar (á bilinu 55 – 390 dagar). Skjaldvakabrestur leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt hjá einum sjúklingi. Skjaldvakabrestur gekk til baka hjá 27,3% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 114 dagar (á bilinu 57–212 dagar).

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 5,8% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 2,7% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum ofstarfsemi skjaldkirtils var 55,5 dagar (á bilinu 8–575 dagar). Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt. Ofstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 61,5% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 74 dagar (á bilinu 15–295 dagar).

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom ofstarfsemi skjaldkirtils fyrir hjá 8,4% sjúklinga, þar af stig 2 hjá 3,2% sjúklinga og stig 3 hjá 0,6% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum ofstarfsemi skjaldkirtils var 82 dagar (á bilinu 8–278 dagar). Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt. Ofstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 76,9% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 29 dagar (á bilinu 8–130 dagar).

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,7% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 0,4% sjúklinga og stig 3 hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum bólgu í heiladingli

var 308 dagar (á bilinu 266–377 dagar). Heiladingulsbólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,2% sjúklinga. Heiladingulsbólga gekk til baka hjá 33,3% sjúklinga og einkenni gengu til baka á 6 dögum.

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom heiladingulsbólga fyrir hjá 2 sjúklingum, (1,3%, bæði tilvik stig 2). Miðgildi tíma fram að einkennum heiladingulsbólgu var 192 dagar (á bilinu 90–294 dagar). Hvorugt tilvikanna leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt. Heiladingulsbólga gekk til baka hjá 1 af sjúklingunum tveimur á 8 dögum.

Nýrnahettubarkarskerðing kom fram hjá 0,9% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 0,4% sjúklinga og stig 3 hjá 0,4% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum nýrnahettubarkarskerðingar var 220,5 dagar (á bilinu 146–275 dagar). Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt. Nýrnahettubarkarskerðing gekk til baka hjá 25% sjúklinga og einkenni gengu til baka á 12 dögum.

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom nýrnahettubarkarskerðing fram hjá 5,8% sjúklinga, þar af stig 2 hjá 1,9% sjúklinga og stig 3 hjá 1,9% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum nýrnahettubarkarskerðingar var 197 dagar (á bilinu 63–302 dagar). Eitt tilvik leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt. Nýrnahettubarkarskerðing gekk til baka hjá 44,4% sjúklinga og einkenni gengu til baka á 13,5 dögum.

Sykursýki af tegund 1 sem lýsti sér sem ketónblóðsýring af völdum sykursýki (stig 3) kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð. Tími fram að einkennum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki var 284 dagar. Tilvikið leiddi ekki til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt og gekk til baka eftir 6 daga.

Ónæmistengd lifrabólga

Ónæmistengd lifrabólga kom fram hjá 3,5% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 0,9% sjúklinga, stig 3 hjá 2,4% sjúklinga og stig 4 hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum lifrabólgu var 70,5 dagar (á bilinu 8–580 dagar). Lifrabólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,5% sjúklinga. Af sjúklingum með lifrabólgu fengu 81,3% sjúklinga altæka barkstera og 6,3% sjúklinga fengu annað ónæmisbælandi lyf (mýkófenólat mófetíl). Lifrabólga gekk til baka hjá 56,3% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 22 dagar (á bilinu 6–104 dagar).

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlímab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli kom ónæmistengd lifrabólga fram hjá 2 sjúklingum, (1,3%, bæði tilvik stig 3). Miðgildi tíma fram að einkennum lifrabólgu var 195,5 dagar (á bilinu 140 – 251 dagar). Lifrabólga leiddi til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá einum sjúklingi. Báðir sjúklingarnir með lifrabólgu fengu altæka barkstera og annað ónæmisbælandi lyf (mýkófenólat mófetíl). Lifrabólga gekk til baka hjá báðum sjúklingum og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 58,5 dagar (á bilinu 57–60 dagar).

Ónæmistengd húðviðbrögð

Ónæmistengd húðviðbrögð komu fram hjá 9,5% sjúklinga sem fengu retifanlímab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 8% sjúklinga, stig 3 hjá 1,1% sjúklinga og stig 4 hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum húðviðbragða var 86 dagar (á bilinu 2–589 dagar). Húðviðbrögð leiddu til þess að meðferð með retifanlímabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,7% sjúklinga. Af sjúklingum með húðviðbrögð fengu 32,6% altæka barkstera. Húðviðbrögð gengu til baka hjá 72,1% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 37 dagar (á bilinu 3–470 dagar).

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlimab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli komu ónæmistengd húðviðbrögð fyrir hjá 11,7% sjúklinga, þar af stig 2 hjá 9,7% sjúklinga og stig 3 hjá 1,9% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að einkennum húðviðbragða var 46,5 dagar (á bilinu 2–443 dagar). Húðviðbrögð leiddu til þess að meðferð með retifanlimabi var hætt hjá 2 sjúklingum. Af sjúklingum með húðviðbrögð fengu 33,3% altæka barkstera. Húðviðbrögð gengu til baka hjá 72,2% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka 22 dagar (á bilinu 5 – 385 dagar).

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 6,2% sjúklinga sem fengu retifanlimab einlyfjameðferð, þar af stig 2 hjá 2,2% sjúklinga og stig 3 hjá 0,4% sjúklinga. Innrennslistengd viðbrögð leiddu til þess að meðferð með retifanlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,4% sjúklinga.

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlimab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli komu innrennslistengd viðbrögð fyrir hjá 9,7% sjúklinga, þar af stig 3 hjá 1,9% sjúklinga. Ekkert tilvik innrennslistengdra viðbragða leiddu til þess að meðferð með retifanlimabi var hætt fyrir fullt og allt.

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaþarmi sem fengu retifanlimab samhliða krabbameinslyfjameðferð var hlutfall sjúklinga þar sem fram komu óeðlilegar rannsóknarniðurstöður frá grunnildum að stigi 3 eða 4 hjá > 3% sjúklinga 42,8% fyrir fækkun eítílfrumna, 52% fyrir fækkun daufkyrninga, 4,5% fyrir lípasa, 3,9% fyrir alanínamínótransferasa og 3,9% fyrir aspartatamínótransferasa.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með teiknum og einkennum um aukaverkanir hjá sjúklingnum og grípa til viðeigandi einkenameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), Pd-1/pdl-1-blokkar. ATC-flokkur: L01FF10

Verkunarháttur

Retifanlimab er einstofna ónæmisglóbúlín G4-mótefni (IgG4) sem binst PD-1-viðtaka (programmed death receptor-1) og blokkar víxlverkanir hans við bindlana PD-L1 og PD-L2. Tenging PD-1 við bindlana PD-L1 og PD-L2 sem eru tjáðir í frumum með mótefnavaka, og sem geta verið tjáðir í æxlisfrumum og/eða öðrum frumum í örumhverfi æxla, hamlar virkni T-fruma svo sem fjölgun þeirra, seytingu frumuboðfna og frumudrepani virkni. Retifanlimab binst PD-1-viðtakanum, hindrar víxlverkanir við bindlana PD-L1 og PD-L2 og eykur virkni T-fruma.

Lyfhrif

Ónæmingargeta

Í sjaldgæfum tilvikum greindust mótefni gegn lyfinu (ADA). Engar vísbendingar komu fram um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahlvörf, verkun eða öryggi.

Verkun og öryggi

Flöguþekjukrabbamein í endaparmi (SCAC)

Verkun og öryggi retifanimabs í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli var rannsakað í PODIUM-303/InterAACT-2 rannsókninni, slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri III. stigs rannsókn sem tók til sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í endaparmi með meinvörpum eða sem var staðbundið, endurkomið og óskurðtækt hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar, alvarlega skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi, klínískt marktækan hjartasjúkdóm, sögu um líffæraígræðslu, ≥ 2 stig á ECOG-færniskori (Eastern Cooperative Oncology Group) eða vísbendingar um millivefslungnasjúkdóm eða virka lungnabólgu án sýkingar gátu ekki tekið þátt í rannsókninni. Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð aðra en geislunarnæmislyf eða formeðferð eða viðbótarmeðferð sem lauk > 6 mánuðum áður en þeir voru skráðir í rannsóknina gátu tekið þátt, sem og HIV-jákvæðir sjúklingar ef þeir voru með ógreinanlegt veirumagn, CD4+ fjöldi ≥ 200 frumur/mikrólítur og voru á andreróveirumeðferð. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð sem beindist að PD-(L)1 voru ekki skráðir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu ($< 1\%$ samanborið við $\geq 1\%$), svæði og umfangi sjúkdóms (staðbundið og endurkomið samanborið við með meinvörpum). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort:

- Retifanimab 500 mg í bláæð á 4 vikna fresti á degi 1, karbóplatín AUC 5 mg/ml á degi 1 og paklítaxel 80 mg/m² á dögum 1, 8 og 15 í 6 meðferðarlostur sem fylgt var eftir með retifanimabi 500 mg í bláæð á 4 vikna fresti.
- Lyfleysu í bláæð á 4 vikna fresti á degi 1, karbóplatín AUC 5 mg/ml á degi 1 og paklítaxel 80 mg/m² á dögum 1, 8 og 15 í 6 meðferðarlostur sem fylgt var eftir með lyfleysu 500 mg í bláæð á 4 vikna fresti.

Meðferð með retifanimabi var haldið áfram í allt að 12 mánuði þar til sjúkdómur versnaði, eiturverkanir urðu óásættanlegar, sjúklingur lést eða dró samþykki sitt til baka. Mat á æxlissvörun var gert á 8 vikna fresti allt meðferðartímabilið. Sjúklingar sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli þar sem versnun sjúkdóms var skráð (staðfest með blinduðu, óháðu miðlægu mati (BICR)), áttu kost á að fá retifanimab 500 mg einlyfjameðferð á víxlunartímabili.

Af þeim 308 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina var miðgildi aldurs 62 ár (á bilinu 29 – 86 ár) þar sem 31 (10,1%) var 75 ára eða eldri; 27,9% sjúklinganna voru karlkyns, 87,3% sjúklinganna voru af hvítum kynstofni og ECOG-færniskor var 0 (54,5%) eða 1 (45,1%). Sjötíu og eitt prósent sjúklinganna höfðu áður gengist undir geislameðferð og 34,7% höfðu áður gengist undir skurðaðgerð. Fjögur prósent sjúklinganna voru HIV-jákvæðir. Áttatíu og þrjú prósent sjúklinga var með sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknar. PD-L1 tjáning $\geq 1\%$ var til staðar í 91% æxla.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar (PFS) samkvæmt mati BICR (í samræmi við RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) útg. 1.1) og lykil aukaendapunktur var heildarlifun (OS). Aðrir aukaendapunktar verkunar voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og lengd svörunar (DOR).

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 3, mynd 1 og mynd 2.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar í PODIUM-303/InterAACT-2 hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi með meinvörpum eða sem var staðbundið, endurkomið og óskurðtækt

Endapunktur	ZYNYZ í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154)	Lyfleysa í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli (N = 154)
Lifun án versnunar ^{a,b}		
Tilvik, n (%)	92 (59,7)	110 (71,4)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	9,3 (7,5; 11,3)	7,4 (7,1; 7,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,63 (0,47; 0,84)	
p-gildi ^c	0,0013	
Heildarlifun ^d		
Dauðsföll, n (%)	78 (50,6)	94 (61,0)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	32,8 (25,7; 44,5)	22,2 (15,7; 27,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,75 (0,55; 1,01)	
Hlutlæg svörunartíðni ^a		
Hlutlæg svörunartíðni (95% CI)	55,8% (47,6; 63,8)	44,2% (36,2; 52,4)

CI = öryggisbil.

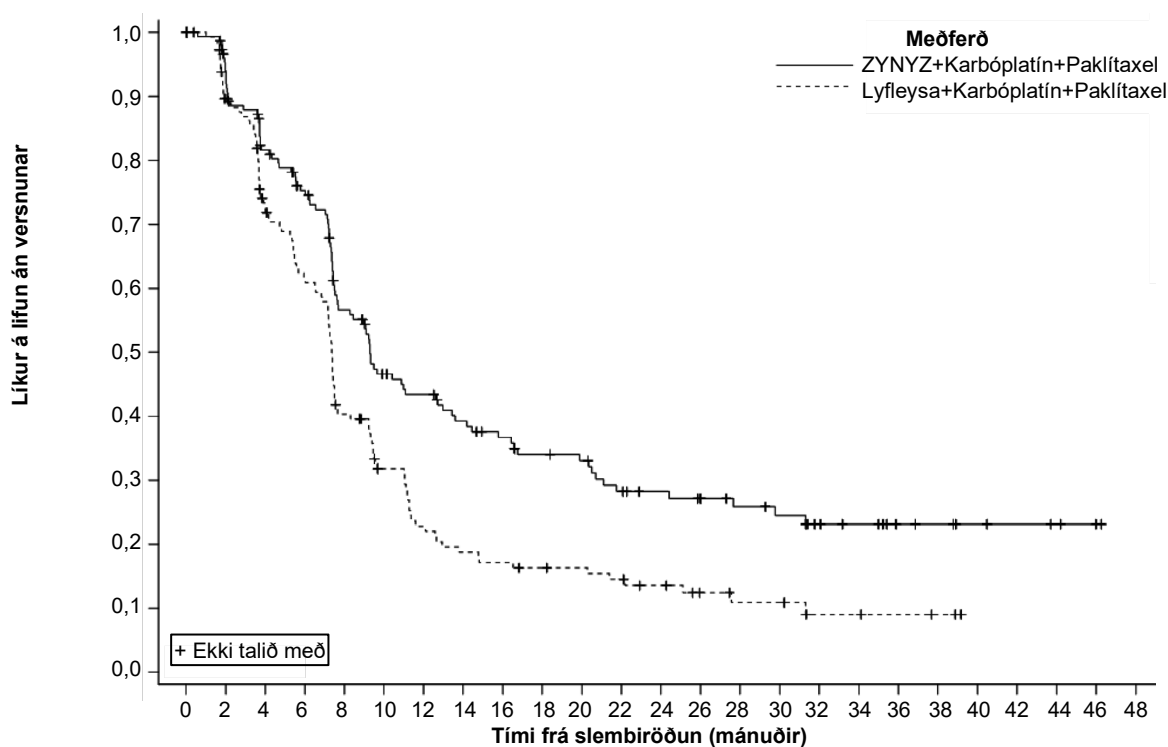
^a Byggt á frumgreiningu.

^b Miðgildi tíma eftirfylgni fyrir lifun án versnunar: ZYNYZ í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli = 7,6 mánuðir (á bilinu 0 – 33,9 mánuðir); lyfleysa í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli = 7,1 mánuður (á bilinu 0 – 27,4 mánuðir).

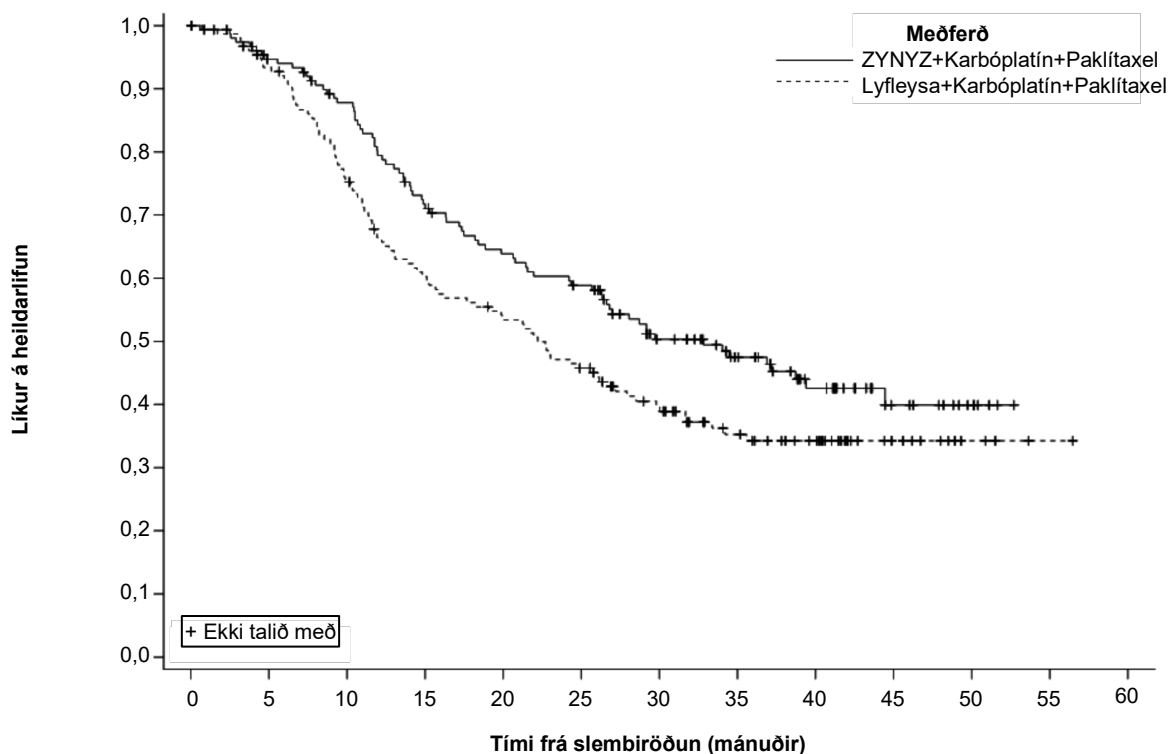
^c Tvíhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi.

^d Samkvæmt lokagreiningu náði heildarlifun ekki fyrirfram skilgreindum viðmiðunarmörkum fyrir tölfraðilega marktækni.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar í POD1UM-303/InterAACT-2 (lokagreining)



Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í POD1UM-303/InterAACT-2 (lokagreining)



Bjálkakrabbamein (MCC)

Verkun og öryggi retifanlímabs var rannsakað í PODIUM-201 rannsókninni, opinni, eins arms, fjölsvæða rannsókn með stökum armi þar sem þátt tóku sjúklingar með bjálkakrabbamein sem er endurkomið, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi. Sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar, alvarlega skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi, klínískt marktækan hjartasjúkdóm, sögu um líffæraígræðslu eða ≥ 2 stig á ECOG-færniskori gátu ekki tekið þátt í rannsókninni. HIV-jákvæðir sjúklingar með ógreinanlegt veirumagn, CD4+ fjölda ≥ 300 frumur/míkrólítra og í andretróveirumeðferð gátu tekið þátt.

Sjúklingar fengu retifanlímab 500 mg á 4 vikna fresti í allt að tvö ár þar til sjúkdómur versnaði eða eitruverkanir urðu óásættanlegar. Mat á virkni var gert á 8 vikna fresti fyrsta ár meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Aðalmælikvarði á virkni var staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR) og svörunarlengd sem metin var af óháðri miðlægri matsnefnd samkvæmt RECIST útg. 1.1. Í öllum tilvikum var virkri svörun fylgt eftir í að lágmarki 12 mánuði.

Alls var virkni metin hjá 101 sjúklingi. Miðgildi aldurs skráðra sjúklinga var 71,1 ár (á bilinu 38–90 ár) þar sem 39 (39%) voru 75 ára eða eldri; 67,3% sjúklinganna voru karlkyns, allir sjúklingar nema einn voru af hvítum kynstofni og ECOG-færniskor var 0 (73,3%) eða 1 (26,7%). Þrjátíu og sjö prósent sjúklinga höfðu áður gengist undir geislameðferð og 68,3% höfðu áður gengist undir skurðaðgerð. Níutíu prósent sjúklinga var með sjúkdóm með meinvörpum. Einn sjúklingur var HIV-jákvæður. Meirihluti æxlissýna sem voru rannsökuð (72,3%) voru jákvæð fyrir þreififrumu polyomaveiru (MCPyV).

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 4. Miðgildi meðferðarlengdar var 10,3 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 24,8 mánuðir).

Tafla 4: Niðurstöður verkunar í PODIUM-201 rannsókninni hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein sem er endurkomið, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum

Endapunktur	ZYNYZ (N = 101)
Hlutlæg svörunartíðni^a	
Hlutlæg svörunartíðni (95% CI)	53,5% (43,3; 63,5)
Full svörun	16,8%
Hlutasvörun	36,6%
Svörunarlengd	
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	25,3 (14,2; NE)
Lágmark; hámark (mánuðir)	1,1; 38,7+

CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla; + táknar að svörun stendur enn yfir.

Miðgildi tíma eftirfylgni: 17,6 mánuðir (á bilinu 1,1 til 38,7 mánuðir)

Virkni og staða PD-L1/MCPyV-veiru

Klínísk virkni kom fram óháð stöðu PD-L1 eða MCPyV-veiru. Í töflu 5 er samantekt á hlutlægri svörunartíðni flokkuð eftir tjáningu PD-L1 í æxli og stöðu MCPyV-veiru hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð ásamt miðlægum niðurstöðum lífmerkja í PODIUM-201 rannsókninni.

Tafla 5: Hlutlæg svörunartíðni flokkuð eftir tjáningu PD-L1 í æxli og stöðu MCPyV-veiru

	ZYNYZ Hlutlæg svörunartíðni (95% CI) N = 101
PD-L1 tjáning^a við lokadagsetningu $\geq 1\%$	
Jákvæð (n = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Neikvæð eða vantar (n = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
Staða MCPyV-veiru	
Jákvæð (n = 73)	52,1% (40; 63,9)
Neikvæð, tvíræð eða vantar (n = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = Þreififrumu polyomaveira.

^a PD-L1 tjáning var ákvörðuð með ónæmisvefjaefnagreiningu (IHC) og túlkun á samsettu jákvæðu skori (Combined Positive Score, CPS).

Aldraðir

Flöguþekjukrabbamein í endaparmi (SCAC)

Af 154 sjúklingum sem fengu retifanlimab í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli í verkunarþýðinu í PODIUM-303/InterAACT-2 voru 37,7% (58/154) 65 ára eða eldri og 9,1% (14/154) voru 75 ára eða eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur á verkun hjá öldruðum sjúklingum samanborið við yngri sjúklinga sem fengu meðferð með retifanlimabi í samsettri meðferð með karbóplatíni og paklítaxeli.

Bjálkakrabbamein (MCC)

Af þeim 101 sjúklingi sem fékk meðferð með retifanlimabi í virkniþópnum í PODIUM-201 voru 76,2% (77/101) 65 ára eða eldri og 38,6% (39/101) voru 75 ára eða eldri. Hlutlæg svörunartíðni í þessum aldurshópum var 55,8% (95% CI: 44,1; 67,2) og 48,7% (95% CI: 32,4; 65,2), í sömu röð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZYNYZ hjá öllum undirhópum barna við bjálkakrabbameini og flöguþekjukrabbameini í endaparmi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum retifanlimabs var lýst með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með gögnum um þéttni sem safnað var hjá 788 sjúklingum með ýmis krabbamein sem fengu retifanlimab í skömmtum sem voru 1, 3, 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 375 mg á 3 vikna fresti eða 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg og 750 mg á 4 vikna fresti. AUC var í réttu hlutfalli við skammtastærð á því skammtabili sem rannsakað var. Margfeldismeðaltal (CV%) C_{max} og AUC við jafnvægi fyrir ráðlagðan 500 mg skammt á 4 vikna fresti var 197 mg/l (25,4%) og 2.270 dagar*mg/l (35,1%).

Dreifing

Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir dreifingarrúmmál við jafnvægi er 6 l (19,8%).

Umbrot

Umbrotaferli retifanlimabs hefur ekki verið skilgreint. Gert er ráð fyrir að retifanlimab sundrist með niðurbrotsferli próteina.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal (CV%) úthreinsunar retifanlimabs eftir fyrsta skammtinn var 0,301 l/sólarhring (38,3%) og minnkaði með tímanum um 22,9%, sem leiddi til þess að úthreinsun við jafnvægi var 0,232 l/sólarhring (35,7%). Fyrir ráðlagðan skammt, 500 mg á 4 vikna fresti, er helmingunartími 15,6 dagar (31,5%) og 19,8 dagar (29,9%) eftir fyrsta skammt og við jafnvægi, í sömu röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki er búist við að eftirfarandi þættir hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf retifanlímabs: aldur (á bilinu 18 til 94 ára), þyngd (33 til 133 kg), kyn, kynþáttur eða æxlisbyrði.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun retifanlímabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með væga ($n = 354$) eða meðalmikla ($n = 151$) skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 89 til 30 ml/mín./1,73 m²; $n = 505$) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m²; $n = 263$). Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á úthreinsun retifanlímabs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($n = 4$, lægsti eGFR 26,0 ml/mín./1,73 m²). Retifanlímab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á úthreinsun retifanlímabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með væga ($n = 93$; heildargallrauði $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ eða ASAT $> \text{ULN}$) skerðingu á lifrastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega ($n = 692$; heildargallrauði og ASAT $\leq \text{ULN}$) lifrastarfsemi. Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á úthreinsun retifanlímabs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með meðalmikla ($n = 1$; heildargallrauði á bilinu 1,5 og $3,0 \times \text{ULN}$ og hvaða ASAT sem er) skerðingu á lifrastarfsemi. Retifanlímab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega (heildargallrauði á bilinu $3,0$ og $10 \times \text{ULN}$ og hvaða ASAT sem er) skerðingu á lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar marktækar eiturvekanir komu fram hjá öpum í rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 13 vikur við útsetningu sem var umtalsvert meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan skammt sem er 500 mg af retifanlímabi á 4 vikna fresti.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif retifanlímabs eða eiturvekanir þess á erfðaeefni.

Ekki hafa verið gerðar dýrarrannsóknir á eiturvekunum á æxlun og þroska með retifanlímabi. Eitt meginhlutverk PD-1/PD-L1 ferlisins er að viðhalda þungun með því að viðhalda ónæmisþoli móður gagnvart fóstroinu. Í meðgöngulíkönnum hjá músum hefur verið sýnt fram á að hömlun PD-L1 boða trufla þol fyrir fóstroinu og auki fósturdauða, því eru hugsanlegar hættur við gjöf retifanlímabs á meðgöngu meðal annars aukin tíðni fósturláta eða andvana fæðinga. Eins og greint hefur verið frá í heimildum komu engar vanskapanir fram í tengslum við hömlun PD-1/PD-L1 merkja hjá afkvæmum þessara dýra; hins vegar komu ónæmismiðlaðir kvillar fram hjá músum þar sem PD-1 og PD-L1 höfðu verið gerðir óvirkir. Byggt á verkunarhætti getur útsetning fósturs fyrir retifanlímabi aukið hættu á þróun ónæmismiðlaðra kvilla eða breytt eðlilegri ónæmissvörun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumasetat þríhýdrat (til að stilla sýrustig) (E262)

Ísediksýra (E260)

Súkrósi

Pólýsorbit 80 (E433)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf og/eða þynningarlausnir en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennisslöngu.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

2 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 °C til 8 °C, og í 8 klst. við stofuhita (20 °C til 25 °C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Sé það ekki notað tafarlaust er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með FluroTec-húðuðum klóróbútýlgúmmítappa, álinnsigli og smelluloki úr plasti, inniheldur 20 ml af þykkni.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur og lyfjagjöf

- Skoða skal stungu- og innrennisslyf með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin. Retifanlímab er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn án sýnilegra agna. Farga skal hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, hefur breytt um lit eða ef einhverjar agnir eru sýnilegar.
 - Ekki má hrista hettuglasið.
 - Dragið 20 ml (500 mg) af retifanlímab-þykkni úr hettuglasinu og færið yfir í innrennislispoka með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi, lausn, til að útbúa þynnta lausn með lokastyrk á bilinu 1,4 mg/ml til 10 mg/ml. Nota skal innrennislispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) og dí-2-etýlhexýlpalati (DEHP), pólýólefinsamfjöllidu, pólýólefini með pólýamíði, eða etýlenvínýlasetati.
 - Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Ekki má hrista innrennislispokann.
 - Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika:
 - Í 8 klukkustundir við stofuhita (20 °C til 25 °C) (að meðtöldum innrennislíma).
- EÐA

- Í 24 klukkustundir í kæli (2 °C til 8 °C). Ef þynnt lausn er geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita áður en hún er gefin. Gefa þarf þynntu lausnina innan 4 klukkustunda (að meðtöldum innrennslistíma) frá því hún er tekin úr kæli. Má ekki frjósa.
- Ef þynnta lausnin hefur breytt um lit eða inniheldur agnir aðrar en örlítið magn af hálfglærum til hvítum ögnum skal farga henni.
- Retifanlímab-lausnina skal gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, nota skal sæfða 0,2 míkrona til 5 míkrona innbyggða eða viðbætta síu úr pólýetersúlfóni, pólývínýlidenflúoríði eða sellulósaasetati sem ekki inniheldur sótthitavalda og bindur lítið af próteinum, eða 15 míkrona innbyggða eða viðbætta möskvasíu.
- Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennisslöngu.

Förgun

- Retifanlímab er eingöngu einnota, farga skal öllum lyfjaleifum sem eftir eru í hettuglasinu.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1800/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en ZYNYZ er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig ber markaðsleyfishafa að ná samkomulagi við viðkomandi yfirvöld um efnisinnihald og form fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarform og alla aðra þætti sem henni viðkoma.

Tilgangur fræðsluáætlunarinnar er að lágmarka hættu á ónæmistengdum aukaverkunum og hámarka jafnvægið á milli áhættu og ávinnings af ZYNYZ. Markmiðið er að tryggja að sjúklingur beri ávallt á sér upplýsingar um meðferð sína með ZYNYZ og mikilvægar hættur á ónæmistengdum aukaverkunum, og að þessar upplýsingar nái til viðeigandi heilbrigðisstarfsmanna eins og við á. Upplýsingarnar á sjúklingakortinu leggja áherslu á teikn og einkenni ónæmistengdra aukaverkana og þær aðgerðir sem réttast er að sjúklingur og viðkomandi heilbrigðisstarfsmaður grípi til.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem ZYNYZ er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi ZYNYZ hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fylgiseðill
- Sjúklingakort

Sjúklingakortið skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúkling hverju sinni, þ.m.t. þeirra sem veita bráðameðferð, um að sjúklingurinn noti ZYNYZ
- Að meðferð með ZYNYZ geti aukið hættu á ónæmistengdum aukaverkunum
- Teikn og einkenni aukaverkana og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanna
- Samskiptaupplýsingar þess læknis sem ávísar viðkomandi sjúklingi ZYNYZ

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ZYNYZ 500 mg innrennslisþykkni, lausn
retifanlímab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 500 mg af retifanlimabi (25 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: E262, E260, súkrósi, E433, vatn fyrir stungulyf
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
500 mg/20 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1800/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ZYNYZ 500 mg sæft þykkni
retifanlímab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg/20 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ZYNYZ 500 mg innrennslispykkni, lausn retifanlímab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn útvegar þér sjúklingakort. Hafðu þetta kort alltaf á þér meðan þú ert að fá meðferð með ZYNYZ.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ZYNYZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa ZYNYZ
3. Hvernig ZYNYZ er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZYNYZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZYNYZ og við hverju það er notað

ZYNYZ inniheldur virka efnið retifanlímab sem er einstofna mótefni (prótein sem þekkir og binst sérstöku markefni í líkamanum). ZYNYZ hjálpar ónæmiskerfinu að vinna gegn krabbameininu.

ZYNYZ er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla:

- **Flöguþekjukrabbamein í endaparmi**, algengustu tegund **krabbameins í endaparmi**. Það er gefið þegar krabbameinið hefur dreift sér eða tekið sig upp að nýju eftir fyrstu meðferð og ekki er hægt að meðhöndla það með skurðaðgerð. Þegar ZYNYZ er notað til meðferðar við þessari tegund krabbameins er það gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Það er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðla þeirra krabbameinslyfja sem þú færð. Ef þú óskar nánari upplýsinga um þessi lyf skaltu ræða við lækninn.
- **Bjálkakrabbamein**, sjaldgæfa tegund **húðkrabbameins**. Það er gefið þegar krabbameinið hefur dreift sér eða tekið sig upp að nýju og ekki er hægt að meðhöndla það með skurðaðgerð eða geislameðferð.

2. Áður en byrjað er að gefa ZYNYZ

Ekki má nota ZYNYZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir retifanlímabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en ZYNYZ er gefið ef þú:

- ert með sjálfsnæmissjúkdóm (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur)
- hefur gengist undir líffæraígræðslu eða beinmergsígræðslu (stofnfrumuígræðslu) sem notaði stofnfrumur frá gjafa

- ert með vandamál tengd lungum eða öndun
- ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- ert með sykursýki

ZYNYZ hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgum í líkamanum. Ef þú ert þegar með sjálfsnæmissjúkdóm (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur) ert þú í meiri hættu á að fá þessar aukaverkanir. Þú gætir líka fengið tíð köst sjálfsnæmissjúkdómsins sem eru væg í meirihluta tilfella.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna meðan á meðferð stendur eða ef þau versna:

- **bólga í lungum (millivefslungnabólga)** eins og öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða nýtilkominn eða versnandi hósti.
- **bólga í þörmum** (ristilbólga) eins og tíður niðurgangur sem getur verið blóðugur og/eða slímugur, tíðari hægðalosun en venjulega, hægðir sem eru blóðugar, svartar eða tjörukenndar og miklir kviðverkir eða eymsli.
- **bólga í lifur.** Einkenni geta verið viðvarandi ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkir hægra megin í kvið, gul augnhvíta og/eða gul húð, sljóleiki, dökkt þvag, blæðingar eða marblettir sem koma af minna tilefni en venjulega.
- **kvillar í kirtlum sem framleiða hormón** (meðal annars heiladingull, skjaldkirtill og nýrnahettur) sem getur haft áhrif á starfsemi þessara kirtla. Einkenni geta verið hraður hjartsláttur, sundl, yfirlið, mjög mikil þreyta, þrálátur eða óvenjulegur höfuðverkur, þyngdarbreytingar, hárlós, kuldatilfinning eða hægðatregða.
- **sykursýki af tegund 1 eða ketónblóðsýring af völdum sykursýki.** Einkenni sykursýki geta verið meiri svengdar- eða þorstatilfinning en venjulega, tíð þvaglát, þyngdartap, þreyta eða vanlíðan/ógleði. Einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki geta verið óskýr hugsun, syfja, kviðverkur, hröð og djúp öndun, sæt eða ávaxtakennd lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.
- **bólga í nýrum.** Einkenni geta verið minnkað þvagmagn, froðukennt þvag, blóð í þvagi eða blóðlitað þvag, bólgur ökkla eða lystarleysi.
- **húðkvillar** sem geta leitt til alvarlegra húðviðbragða sem kallast húðþekjudrepslos og Stevens-Johnson heilkenni. Einkenni geta verið útbrot, kláði, blöðrur á húð eða sár í munni, í nefslímhúð, í hálsi eða á kynfærasvæði.
- **bólga í öðrum líkamshlutum**, svo sem augum (breytingar á sjón), liðum, vöðvum, taugum, brisi (einkenni geta verið kviðverkur, ógleði eða uppköst) eða hjartavöðva.
- **innrennslistengd viðbrögð** eins og kuldaþrollur, skjálfti, stirðleiki, hiti, kláði, útbrot, roði eða þroti í andliti, mæði eða hvæsandi öndun, sundl eða yfirliðstilfinning.

Ef þú færð einhver ofangreind einkenni meðan á meðferð stendur skaltu ekki reyna sjálf(ur) að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum. Læknirinn getur:

- gefið þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum,
- fylgst með þér,
- frestað næsta skammti af ZYNYZ,
- stöðvað meðferðina eða
- hægt á innrennslinu eða stöðvað það, eftir því hve alvarleg viðbrögðin eru, ef þú færð innrennslistengd viðbrögð meðan þú færð ZYNYZ.

Hafðu í huga að ofangreind einkenni **geta stundum komið seint fram**, hugsanlega einhverjum vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt.

Fylgikvillar höfnunar á líffæraígræðslu, þ.m.t. hýsilsótt, hjá sjúklingum sem hafa fengið beinmergsígræðslu (stofnfrumuígræðslu) þar sem gjafastofnfrumur eru notaðar, geta leitt til dauða. Þessir fylgikvillar geta komið fram ef þú gengst undir ígræðslu annaðhvort fyrir eða eftir meðferð með ZYNYZ. Læknirinn mun fylgjast með þér.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa ZYNYZ börnum eða unglingum yngri en 18 ára því það hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða ZYNYZ

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einkum við um lyf sem bæla ónæmiskerfið, svo sem barkstera (t.d. prednisón), sem geta truflað áhrif ZYNYZ. Við meðferð með ZYNYZ gæti lækinn ávísað þér barksterum til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum sem þú getur fengið meðan á meðferðinni stendur.

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt ZYNYZ.

Meðganga

Ekki má nota ZYNYZ á meðgöngu nema lækinn hafi eindregið ráðlagt það. ZYNYZ getur skaðað barnið eða verið því lífshættulegt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ZYNYZ skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá lækni.

Akstur og notkun véla

ZYNYZ getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu hvorki aka né nota vélar fyrr en þér líður betur.

ZYNYZ inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Áður en þér er gefið ZYNYZ er því þó blandað saman við lausn sem getur innihaldið natríum. Ræddu við lækinn ef þú ert á saltskertu fæði.

3. Hvernig ZYNYZ er gefið

ZYNYZ er gefið á sjúkrahúsi eða læknaðstofu undir eftirliti læknis með reynslu af krabbameinsmeðferðum.

Ráðlagður skammtur af ZYNYZ er 500 mg á 4 vikna fresti.

Til meðferðar á flöguþekjukrabbameini í endaparmi er ZYNYZ gefið í samsetningu við karbóplatíni og paklítaxeli.

Lækinn gefur þér ZYNYZ sem dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) sem tekur um það bil 30 mínútur.

Lækinn ákveður nauðsynlegan fjölda meðferða.

Ef þú missir af komu til læknis til að fá ZYNYZ

Mjög mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu. Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða sjúkrahúsið til að fá nýjan tíma.

Ef hætt er að nota ZYNYZ

Ef meðferðinni er hætt getur það stöðvað verkun lyfsins. Ekki hætta meðferð með ZYNYZ án samþykkis læknisins.

Sjúklingakort

Mikilvægar upplýsingar úr þessum fylgiseðli eru á sjúklingakortinu sem þú fékkst hjá læknum. Mikilvægt er að þú geymir sjúklingakortið og sýnir maka þínum eða umönnunaraðilum það.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

ZYNYZ getur haft alvarlegar aukaverkanir sem geta stundum orðið lífshættulegar og leitt til dauða. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð lýkur. Þú gætir fengið fleiri en eina aukaverkun samtímis (sjá einkenni í kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein sem fengu meðferð með retifanlimabi eingöngu.

Látið lækinn tafarlaust vita ef fram kemur einhver af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í lungum (*millivefslungnabólga*)
- ristilbólga
- lifrabólga
- lifrarfrumuskemmdir
- bráður nýrnaskaði
- nýrnabilun
- innrennslistengd viðbrögð sem geta valdið einkennum eins og kuldahrolli, skjálfta eða hita, kláða eða útbrotum, roða eða þrota í andliti, mæði eða hvæsandi öndun, svima eða ógleði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í heiladingli, sem er í neðsta hluta heilans
- sýra í blóði af völdum sykursýki (*ketónblóðsýring af völdum sykursýki*)
- skemmdir á taugum sem veldur dofa og máttleysi (*fjöltaugakvilli*)
- klemmd taug vegna skemmda á taugarót/-um í mænu (*taugarótakvilli*)
- taugaskemmdir í barkakýli sem geta haft áhrif á öndun, kyngingu og tal (*raddbandalömun*)
- bólga í augum (*æðahjúpsbólga*)
- bólga í glæru augans, glæri vefurinn fremst á auganu (*glærubólga*)
- bólga í himnunni sem umlykur hjartað, getur oft valdið sárum brjóstverkjum (*gollurshússbólga*)
- hjartavöðvabólga
- brisbólga

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir samkvæmt eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- minnkuð matarlyst
- niðurgangur
- ógleði
- hægðatregða
- útbrot
- kláði í húð
- liðverkir

- þreyta
- sótthiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vanvirkur skjaldkirtill
- ofstarfsemi skjaldkirtils
- óeðlileg tilfinning, svo sem stingir og dofi í höndum eða fótum (*náladofi*)
- hækkuð gildi lifrarensíma, þ.m.t. alanínamínótransferasi, aspartatamínótransferasi
- hækkuð gildi gallrauða í blóði
- hækkuð gildi kreatíníns í blóði
- hækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði
- hækkuð gildi amýlase, ensím sem brýtur niður sterkju
- hækkuð gildi lípasa, ensím sem brýtur niður fitur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnaðettum (*nýrnaðettubarkarskerðing*)
- bólga í skjaldkirtli
- gallrásabólga
- hækkuð gildi gallrauða í blóði, sem veldur því að augnhvítur og húð gulna (*gallrauðadreyri*)
- liðbólga
- bólga í vöðvum
- bólga í vefjum sem liggja milli vöðva og húðar, sem getur valdið þrota í húð (*rauðkyrningafellsbólga*)
- bólga í vöðvum sem veldur verk eða stíðleika (*ffölvöðvagigt*)
- lækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í endaparmi sem fengu meðferð með retifanlimabi samhliða krabbameinslyfjum.

Látið lækninn tafarlaust vita ef fram kemur einhver af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í ristli (*ristilbólga*)
- bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, erfiðleikum við hreyfingar, náladofa eða sviða í höndum, handleggjum og fótleggjum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í heiladingli, sem er í neðsta hluta heilans (*heiladingulsbólga*)
- bólga í lifur (*lifrabólga*)
- innrennslistengd viðbrögð sem geta valdið einkennum eins og kuldahrolli, skjálfta eða hita, kláða eða útbrotum, roða eða þrota í andliti, mæði eða hvæsandi öndun, svima eða ógleði.

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir samkvæmt eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðfruma (*eitilfrumnafæð og daufkyrningafæð*)
- vanvirkur skjaldkirtill
- kláði í húð
- útbrot
- óvenjuleg þreyta eða slappleiki (*þróttleysi*)
- hækkuð gildi lifrarensímsins alanínamínótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum (*nýrnahettuskerðing og afleidd nýrnahettuskerðing*)
- ofstarfsemi skjaldkirtils
- hækkaður blóðsykur
- lækkuð natríumgildi í blóði (*blóðnatríumlækkun*)
- bólga í tannholdi (*munnbólga*)
- liðbólga
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði, þ.m.t. aspartatamínótransferasi
- hækkuð gildi lípasa, ensím sem brýtur niður fitur
- hækkuð gildi kreatíníns í blóði
- hækkuð gildi amýlasa, ensím sem brýtur niður sterkju

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í skjaldkirtli
- gallrásabólga

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZYNYZ

ZYNYZ er gefið á sjúkrahúsi eða á læknaðstofu og heilbrigðisstarfsfólk ber ábyrgð á geymslu lyfsins.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Tilbúna innrennslislausn má geyma í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C eða í 8 klukkustundir við 20 °C til 25 °C, tíminn er talinn frá undirbúningi lausnar þar til innrennsli er lokið.

Ekki má geyma lyfjaleifar til síðari nota. Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZYNYZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er retifanlímab.
Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 25 mg af retifanlímabi.
Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur 500 mg af retifanlímabi.
- Önnur innihaldsefni eru natríumasetat þríhýdrat (E262), ísediksýra (E260), súkrósi, pólýsorbit 80 (E433), vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „ZYNYZ inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti ZYNYZ og pakkningastærðir

ZYNYZ er tært til örlítið ópallýsandi, litlaust til fölgult innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Lyfið kemur í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas úr gleri með 20 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>).

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur og lyfjagjöf

- Skoða skal stungu- og innrennslislyf með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin. Retifanlímab er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn án sýnilegra agna. Farga skal hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, hefur breytt um lit eða ef einhverjar agnir eru sýnilegar.
- Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið 20 ml (500 mg) af retifanlímab-þykkni úr hettuglasinu og færið yfir í innrennslispoka með natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi, lausn, til að útbúa þynnta lausn með lokastyrk á bilinu 1,4 mg/ml til 10 mg/ml. Nota skal innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) og dí-2-etylhexýlþalati (DEHP), pólýóleínsamfjölliðu, pólýólefini með pólýamíði, eða etýlenvínýlasetati.
- Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Ekki má hrista innrennslispokann.
- Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika:
 - Í 8 klukkustundir við stofuhita (20 °C til 25 °C) (að meðtöldum innrennslistíma).
 - EÐA
 - Í 24 klukkustundir í kæli við (2 °C til 8 °C). Ef þynnt lausn er geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita áður en hún er gefin. Gefa þarf þynntu lausnina innan 4 klukkustunda (að meðtöldum innrennslistíma) frá því hún er tekin úr kæli. Má ekki frjósa.
- Ef þynnta lausnin hefur breytt um lit eða inniheldur agnir aðrar en örlítið magn af hálfglærum til hvítum ögnum skal farga henni.
- Retifanlímab-lausnina skal gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, nota skal sæfða 0,2 míkrona til 5 míkrona innbyggða eða viðbætta síu úr pólýetersúlfóni, pólývínýlidenflúoríði eða sellulósaasetati sem ekki inniheldur sótthitavalda og bindur lítið af próteinum, eða 15 míkrona innbyggða eða viðbætta möskvasíu.
- Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.

Förgun

- Retifanlímab er eingöngu einnota, farga skal öllum lyfjaleifum sem eftir eru í hettuglasinu.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU ÓSK UM EINS ÁRS MARKAÐSVERND

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúrræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.