

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYNYZ 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 20 ml koncentrāta flakons satur 500 mg retifanlimaba (retifanlimab).

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg retifanlimaba.

Retifanlimabs ir anti - programmētās šūnu nāves proteīna-1 (PD-1) imūnglobulīna G4 (IgG4) humanizēta monoklonāla antivielā, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģiju Ķīnas kāmjā olnīcu (*Chinese hamster ovary* - CHO) šūnu suspensijas kultūrā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, ar pH līmeni 5,1 un osmolalitāti no 275 līdz 355 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZYNYZ ir paredzēts monoterapijā pirmās izvēles ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku vai recidivējošu lokāli progresējošu Merķeļa šūnu karcinomu (*Merkel cell carcinoma*-MCC), kurai nav piemērojama radikāla ķirurģiska ārstēšana vai staru terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi vēža ārstēšanā

Devas

Ieteicamā deva ir 500 mg retifanlimaba ik pēc 4 nedēļām, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Ārstēšana jāturpina līdz 2 gadiem, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas pielāgošana

Retifanlimaba devas palielināšana vai samazināšana nav indicēta.

Ieteicamā devas pielāgošana ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību ārstēšanai ir norādītas 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1.tabula. Ieteicamā devas pielāgošana

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe^a	Devas pielāgošana
Pneimonīts	2. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Kolīts	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei
	Atkārtoti 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Hepatīts bez audzēja aknās VAI Paaugstināts kopējais bilirubīns	3. pakāpe ar ASAT vai ALAT līmeni vairāk nekā 3 reizes, bet ne vairāk kā 8 reizes virs NAR VAI KB paaugstinās vairāk nekā 1,5 reizes un līdz 3 reizēm virs NAR	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja nav uzlabojuma 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas vai 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas nav iespējams samazināt prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) lietošanu līdz mazāk kā 10 mg/dienā
	4. pakāpe ar ASAT vai ALAT līmeni paaugstinātu vairāk kā 8 reizes virs NAR VAI KB paaugstinās vairāk kā 3 reizes virs NAR	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Hepatīts ar audzēju aknās VAI Paaugstināts kopējais bilirubīns	3. pakāpe ar ASAT vai ALAT līmeni paaugstinātu vairāk nekā 5 reizes un līdz 10 reizes virs NAR VAI KB paaugstinās vairāk kā 1,5 reizes, bet ne vairāk kā 3 reizes virs NAR	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja nav uzlabojuma 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas vai 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas nav iespējams samazināt prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) lietošanu līdz mazāk kā 10 mg/dienā
	4. pakāpe ar ASAT vai ALAT līmeni paaugstinātu vairāk nekā 10 reizes virs NAR VAI KB paaugstinās vairāk kā 3 reizes virs NAR	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Endokrinopātijas • Virsnieru mazspēja • Hipotireoze • Hipertireoze • 1.tipa cukura diabēts • Hiperglikēmija • Hipofīzīts	2. pakāpes virsnieru mazspēja	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei vai ir citādi klīniski stabila
	3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana
		Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja nav uzlabojuma 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas vai 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas nav iespējams samazināt prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) lietošanu līdz mazāk kā 10 mg/dienā
	3. vai 4. pakāpes hipotireoze	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei vai ir citādi klīniski stabila
	3. vai 4. pakāpes hipertireoze	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei vai ir citādi klīniski stabila
	3. vai 4. pakāpes 1. tipa cukura diabēts (vai hiperglikēmija)	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei vai ir citādi klīniski stabila
	2. pakāpes hipofizīts (asimptomātisks)	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Lietošanu var atsākt, ja stāvoklis tiek kontrolēts ar hormonu aizstājterapiju
	2. pakāpes hipofizīts (simptomātisks piem., galvassāpes, redzes traucējumi)	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Lietošanu var atsākt, ja indicēts, pēc tam, kad stāvoklis tiek kontrolēts ar hormonu aizstājterapiju un steroīdu devas pakāpeniska samazināšana ir pabeigta
	3. vai 4. pakāpes hipofizīts (simptomātisks)	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Pilnīgi pārtraukt lietošanu, ja nav uzlabojuma 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas vai 12 nedēļu laikā pēc steroīdu lietošanas uzsākšanas nav iespējams samazināt prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) lietošanu līdz mazāk kā 10 mg/dienā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana
Nefrīts ar nieru disfunkciju	2. pakāpes paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei
	3. vai 4. pakāpes paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ^b
Ādas reakcijas	3. pakāpe vai aizdomas par SJS vai aizdomas par TEN	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei
	Pastāvīga 2. pakāpe (≥ 2 nedēļas) 4. pakāpe vai apstiprināta SJS vai apstiprināta TEN	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Miokardīts	Apstiprināta 2., 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Citas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības (ieskaitot miozītu, encefalītu, demielinizējošu neiropātiju, Gijēna-Barē (<i>Guillain Barré</i>) sindromu, sarkoidozi, autoimūno hemolītisko anēmiju, pankreatītu, uveītu, diabētisko ketoacidozi, artralģiju)	3. pakāpe	Pārtraukt lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 0.-1. pakāpei
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Pastāvīgas 2. vai 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības (izņemot endokrinopātijas)	2. vai 3. pakāpe (≥ 12 nedēļas pēc pēdējās devas) Atkārtoti 3. vai 4. pakāpe Atkārtoti 2. pakāpes pneimonīts	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. pakāpe	Pārtraukt infūziju vai samazināt infūzijas ātrumu
	2. pakāpe	Pirmais gadījums: pārtraukt infūziju un, ja 1 stundas laikā simptomi pāriet, infūziju atsāk ar ātrumu, kas samazināts par 50%. Turpmākie gadījumi: pēc ieteicamās profilakses pilnīgi pārtraukt lietošanu
	3. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu. Ja ir strauja atbildes reakcija uz simptomātisku ārstēšanu un/vai īsu infūzijas pārtraukumu, nav nepieciešams pilnīgi pārtraukt retifanlimaba lietošanu
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu

ASAT = aspartātaaminotransferāze; ALAT = alanīnaaminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža; KB = kopējais bilirubīns; SJS = Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome*); TEN = toksiska epidermas nekrolīze.

^a Toksicitāte klasificēta pēc Nacionālā Vēža institūta (*National Cancer Institute* - NCI) vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE) v5.

^b Pilnīgi jāpārtrauc lietošana tikai, ja retifanlimabs ir tieši saistīts ar nieru toksicitāti.

Pacienta kartīte

Visiem zāļu ZYNYZ parakstītājiem ir jāzina un jāinformē pacienti par pacienta kartīti, kurā izskaidrots, kā rīkoties, ja rodas jebkādi ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību simptomi. Pacienta kartīte tiks izsniegta katram pacientam, kurš tiek ārstēts ar retifanlimabu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma un vecākiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nav pietiekami un nav datu par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, tādēļ ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami un nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Retifanlimaba lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ar Merķeļa šūnu karcinomu nav piemērota.

Lietošanas veids

ZYNYZ ir paredzētas intravenozai lietošanai. Tās ir jāatšķaida un jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

ZYNYZ nedrīkst ievadīt intravenozas ātras vai *bolus* injekcijas veidā.

ZYNYZ var ievadīt tikai caur intravenozu sistēmu, kas satur sterilu, apirogēnu, poliētersulfona ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju, polivinilidēna fluorīda vai celulozes acetāta 0,2 mikronu līdz 5 mikronu sistēmā iestrādātu filtru vai pievienojamu filtru, vai 15 mikronu sistēmā iestrādātu vai pievienotu sietiņa filtru. Citas zāles nedrīkst ievadīt vienlaicīgi izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu var rasties ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības, kas var būt smagas vai letālas. Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības var rasties jebkurā orgānā vai audos un vienlaicīgi var ietekmēt vairāk nekā vienu orgānu sistēmu. Lai gan ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības parasti rodas ārstēšanas laikā, simptomi var izpausties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Nozīmīgās ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas šajā apakšpunktā, neietver visas iespējamās ar imūno sistēmu saistītās reakcijas.

Ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību agrīna identificēšana un ārstēšana ir būtiska, lai nodrošinātu drošu retifanlimaba lietošanu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas ar imūnsistēmu saistītu blakusparādību simptomi un pazīmes. Ārstēšanas sākumā un periodiski ārstēšanas laikā jānovērtē asins bioķīmiskie rādītāji, tostarp aknu funkcionālie testi un vairogdziedzera darbības testi. Ja ir aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, ir jānodrošina atbilstošs novērtējums, tostarp konsultācijas ar speciālistu, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus.

Pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību smagumu, ārstēšana ar retifanlimabu jāpārtrauc vai pilnīgi jāpārtrauc un jāievada kortikosteroīdi (no 1 līdz 2 mg/kg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu) vai cita piemērota terapija. Kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei, jāuzsāk un jāturpina vismaz 1 mēnesi kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana (skatīt 1. tabulu).

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par pneimonītu, kas saistīts ar imūno sistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Ja ir aizdomas par pneimonītu, tas jāapstiprina radiogrāfiski un jāizslēdz citi cēloņi. Pacienti jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju un lietojot kortikosteroīdus (skatīt 1. tabulu).

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ziņots par kolītu, kas saistīts ar imūnsistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju, lietojot pretaurejas līdzekļus un kortikosteroīdus (skatīt 1. tabulu).

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par hepatītu, kas saistīts ar imūnsistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā jākontrolē, vai nerodas novirzes aknu funkcionālajos testos atbilstoši klīniskajām indikācijām, un jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju un lietojot kortikosteroīdus (skatīt 1. tabulu). 1. pakāpes hepatīta gadījumā aknu bioķīmisko rādītāju kontrole jāpalielina līdz divām reizēm nedēļā, līdz aknu bioķīmisko testu rezultāti atgriežas sākotnējā stāvoklī.

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par endokrinopātijām, kas saistītas ar imūno sistēmu, tajā skaitā, hipotireozi, hipertireozi, virsnieru mazspēju, hipofizītu un diabētisko ketoacidozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā ir jākontrolē, vai nerodas novirzes vairogdziedzera darbības testos, kā arī jākontrolē kortizola līmenis atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz simptomiem un/vai vairogdziedzera stimulējošā hormona līmeņa pazemināšanos.

Hipotireoze un hipertireoze

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par hipotireozi un hipertireozi (tostarp tireoidītu), kas saistīta ar imūnsistēmu. Ar imūnsistēmu saistīta hipotireoze un hipertireoze (tostarp tireoidīts) jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju, kā ieteikts 1. tabulā.

Hipofizīts

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, novērots ar imūnsistēmu saistīts hipofizīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas hipofizīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju, lietojot kortikosteroīdus un hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 1. tabulu).

Virsnieru mazspēja

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par virsnieru mazspēju, kas saistīta ar imūnsistēmu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas virsnieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi, un atbilstoši klīniskajām indikācijām jāārstē ar kortikosteroīdiem un hormonu aizstājterapiju (skatīt 1. tabulu).

1. tipa cukura diabēts

Pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1-inhibitoriem, novērots ar imūno sistēmu saistīts 1. tipa cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas hiperglikēmija un diabēta pazīmes atbilstoši klīniskajam novērtējumam un jāārstē ar iekšķīgi lietojamiem prehiperglikēmijas līdzekļiem vai insulīnu un pielāgojot retifanlimaba terapiju (skatīt 1. tabulu).

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par nefrītu, kas saistīts ar imūnsistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas nieru darbības izmaiņas, un jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju un lietojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma retifanlimabu, ir ziņots par ādas reakcijām, kas saistītas ar imūnsistēmu, piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi. (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumiem. Pacienti jākontrolē, vai nerodas ādas reakciju pazīmes un simptomi. Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas jāārstē, kā ieteikts 1. tabulā.

Apsverot retifanlimaba lietošanu pacientam, kuram iepriekšējas ārstēšanas laikā ar citiem kontrolpunkta inhibitoriem ir bijušas smagas vai dzīvībai bīstamas ādas blakusparādības, ir jāievēro piesardzība.

Citas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar retifanlimabu, ziņots par klīniski nozīmīgām, ar imūno sistēmu saistītām blakusparādībām, tajā skaitā uveītu, artrītu, miozītu, demielinizējošu polineuropātiju (piem., Gijēna-Barē sindroms), pankreatītu un miokardītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nerodas ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot retifanlimaba terapiju, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Tāpat kā jebkura terapeitiska olbaltumviela, retifanlimabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, no kurām dažas var būt smagas. Pacienti jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi. Pamatojoties uz reakcijas smagumu un atbildes reakciju uz ārstēšanu, retifanlimaba lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina infūzijas ātrums, vai ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas klīniski nozīmīgas reakcijas uz terapeitisko olbaltumvielu infūzijām, jāapsver premedikācija ar pretbrūža un/vai antihistamīna līdzekli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar transplantātu saistītas nevēlamās blakusparādības

Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar retifanlimabu var paaugstināt atgrūšanas risku norobežota orgāna transplantāta saņēmējiem. Šiem pacientiem jāapsver ieguvums no ārstēšanas ar retifanlimabu salīdzinājumā ar iespējamo orgānu atgrūšanas risku.

Alogēnās asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT) komplikācijas

Pirms vai pēc ārstēšanas ar PD-1/PD-L1 bloķējošu antivielu pacientiem, kuri saņem alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (ACŠT), var rasties letālas un citas nopietnas komplikācijas. Ar transplantāciju saistītas komplikācijas ietver hiperakūtu transplantāta reakciju pret saimnieku

(*graft-versus-host disease* – GvHD), akūtu GvHD, hronisku GvHD, aknu vēnu oklūziju pēc samazinātas intensitātes sagatavošanas terapijas un febrilu sindromu, kura gadījumā nepieciešama steroīdu lietošana (bez identificēta infekcijas iemesla). Šīs komplikācijas var rasties, neskatoties uz intervences terapiju laikā starp PD-1/PD-L1 blokādi un alogēnu ACŠT. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nav pierādījumu par komplikācijām, kas saistītas ar transplantāciju, un var būt nepieciešama tūlītēja iejaukšanās. Jāapsver ieguvums salīdzinājumā ar risku no ārstēšanas ar PD-1/PD-L1 blokējošu antivielu pirms vai pēc alogēnas ACŠT.

No klīniskajām programmām izslēgtie pacienti

No klīniskās programmas tika izslēgti pacienti ar šādu statusu: Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG) sākotnējā funkcionālā stāvokļa rādītājs ≥ 2 ; simptomātiskas metastāzes centrālajā nervu sistēmā; iepriekšēja imūnterapija vai autoimūna slimība, kurai bija nepieciešama sistēmiska terapija ar imūnsupresantiem; cits ļaundabīgs audzējs anamnēzē pēdējo 3 gadu laikā; orgānu transplantācija vai aktīva hepatīta infekcija. Tika izslēgti arī pacienti ar nekontrolētu HIV infekciju ($CD4^+$ skaits < 300 šūnas/ μ l, nosakāma vīrusu slodze vai tie, kas nesaņēma ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli farmakokinētiskās zāļu mijiedarbības pētījumi ar retifanlimabu nav veikti. Tā kā retifanlimabs tiek izvadīts no asinsrites katabolisma ceļā, metaboliska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.

Pirms retifanlimaba lietošanas uzsākšanas jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas, izņemot sistēmisko kortikosteroīdu fizioloģiskās devas (≤ 10 mg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu), jo tie var ietekmēt retifanlimaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus var lietot pēc retifanlimaba lietošanas uzsākšanas, lai ārstētu ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

Nav sagaidāms, ka retifanlimabs izraisīs zāļu savstarpējo mijiedarbību ar zāļu transportvielām vai CYP enzīmiem, vai būs tai pakļauts.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā retifanlimaba lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās retifanlimaba devas lietošanas, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par retifanlimaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar retifanlimabu nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši, ka PD-1/PD-L1 ceļa inhibīcija var paaugstināt imūnās sistēmas mediētas augļa attīstības apstāšanās risku, izraisot augļa nāvi. Tādēļ, pamatojoties uz tā darbības mehānismu, retifanlimabs var kaitēt auglim, ja to ievada grūtniecei. Ir zināms, ka cilvēka IgG4 imūnglobulīni šķērso placentu; tādēļ retifanlimabs var tikt pārnests no mātes uz augli, kas attīstās. ZYNYZ grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai retifanlimabs izdalās cilvēka pienā. Informācija par retifanlimaba izdalīšanos dzīvnieku pienā nav pietiekama.

Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc dzimšanas; kas drīz pēc tam samazinās līdz zema koncentrācijai; līdz ar to šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Šajā konkrētajā periodā lēmums pārtraukt/atturēties no terapijas ar retifanlimabu, jāpieņem

izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei. Pēc tam, ja tas ir klīniski nepieciešams, retifanlimabu var lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati par retifanlimaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu retifanlimaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZYNYZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamo nevēlamo blakusparādību, piemēram, noguruma dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāiesaka būt piesardzīgiem vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, kamēr viņi nav pārliecināti, ka retifanlimabs viņus nelabvēlīgi neietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot retifanlimabu, novērotas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības. Lielākā to daļa, ieskaitot smagas reakcijas, pārgāja uzsākot atbilstošu medikamentozu ārstēšanu vai pārtraucot retifanlimaba lietošanu (skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" tālāk).

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija nogurums (35,4%), izsitumi (18,8%), caureja (18,6%), anēmija (16,2%), nieze (15,9%), artralģija (13,3%), aizcietējums (13,3%), slikta dūša (13,3%), drudzis (13,1%) un samazināta ēstgriba (12,6%). Nevēlamās blakusparādības bija nopietnas 11,7% pacientus; lielākā daļa nopietno blakusparādību bija ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ZYNYZ pilnīgi pārtrauca 8% pacientu; lielākā daļa no tām bija ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Retifanlimaba drošums tika pētīts 452 pacientiem ar progresējošu norobežotu ļaundabīgu audzēju, kuri bija saņēmuši ieteicamo devu 500 mg ik pēc 4 nedēļām, ieskaitot 107 pacientus ar metastātisku vai recidivējošu lokāli progresējošu MCC. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,4 mēneši (diapazonā no 1 dienas līdz 27 mēnešiem). Tālāk norādītais biežums pamatojas uz visiem zāļu nevēlamo blakusparādību ziņojumiem, neatkarīgi no pētnieka novērtējuma par cēloņsakarību.

Šīs blakusparādības uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā blakusparādības norādītas to sastopamības samazinājuma secībā.

2.tabula. Nevēlamās blakusparādības ar retifanlimabu ārstētiem pacientiem (N = 452)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Visu pakāpju biežums	3. un 4. pakāpes biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Anēmija ^a	Bieži Anēmija ^a
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži Hipotireoze Hipertireoze Retāk Virsnieru mazspēja Tireoidīts ^b Hipofizīts 1. tipa cukura diabēts ^c	Retāk Virsnieru mazspēja Hipofizīts 1. tipa cukura diabēts ^c
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba	Retāk Samazināta ēstgriba

Orgānu sistēmu klasifikācija	Visu pakāpju biežums	3. un 4. pakāpes biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Parestēzija Retāk Polineiopātija ^d Radikulopātija Balss saišu paralīze	Retāk Polineiopātija ^d Radikulopātija
Acu bojājumi	Retāk Uveīts ^e Keratīts	Retāk Uveīts ^e
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk Perikardīts Miokardīts	Retāk Miokardīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Pneimonīts ^f	Retāk Pneimonīts ^f
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Caureja Slikta dūša Aizcietējums Bieži Kolīts ^g Retāk Pankreatīts	Retāk Caureja Pankreatīts Kolīts ^g
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži Aknu šūnu bojājums Hepatīts ^h Retāk Hiperbilirubinēmija Holangīts	Retāk Hepatīts ^h Aknu šūnu bojājums Holangīts Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži Izsitumi ⁱ Nieze	Bieži Izsitumi ⁱ
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži Artralģija Retāk Artrīts ^j Miozīts Eozinofiliskais fascīts Reimatiskā polimialģija	Retāk Artralģija Artrīts ^j Miozīts Eozinofiliskais fascīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Akūts nieru bojājums Nieru mazspēja Retāk Tubulointerstiāls nefrīts	Retāk Akūts nieru bojājums Tubulointerstiāls nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Nogurums ^k Drudzis	Bieži Nogurums ^k Retāk Drudzis

Orgānu sistēmu klasifikācija	Visu pakāpju biežums	3. un 4. pakāpes biežums
Izmeklējumi	Bieži Paaugstināts transamināžu līmenis^l Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts amilāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs Retāk Pazemināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs	Bieži Paaugstināts transamināžu līmenis^l Retāk Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts amilāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži Ar infūziju saistīta reakcija^m	Retāk Ar infūziju saistīta reakcija^m

^a Ieskaitot anēmiju, dzelzs deficīta anēmiju, ļaundabīgas slimības izraisītu anēmiju un B12 vitamīna deficīta anēmiju.

^b Ieskaitot tireoidītu un autoimūnu tireoidītu.

^c Ieskaitot diabētisko ketoacidozi.

^d Ieskaitot polineuropātiju un demielinizējošo polineuropātiju.

^e Ieskaitot uveītu un irītu.

^f Ieskaitot pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, organizējošu pneimoniju un infitrāciju plaušās.

^g Ieskaitot kolītu un imūnās sistēmas mediētu enterokolītu.

^h Ieskaitot hepatītu un autoimūnu hepatītu.

ⁱ Ieskaitot izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, eritemozus izsitumus, niezošus izsitumus, dermatītu, psoriāzi, makulozus izsitumus, papulozus izsitumus, lihenoida keratozi, pustulozus izsitumus, bullozu dermatītu, palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un toksisku ādas bojājumu.

^j Ieskaitot artrītu un poliartrītu.

^k Ieskaitot astēniju un nogurumu.

^l Ieskaitot paaugstinātu transamināzes līmeni, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni un paaugstinātu aminotransferāzes līmeni.

^m Ieskaitot paaugstinātu jutību pret zālēm un ar infūziju saistītas reakcijas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk aprakstītās atsevišķās nevēlamās blakusparādības pamatojas uz retifanlimaba drošumu apvienotajā drošuma populācijā, kurā ir 452 pacienti ar progresējošu norobežotu ļaundabīgu audzēju, tostarp pacienti ar metastātisku vai recidivējošu lokāli progresējošu MCC. Šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanas vadlīnijas ir aprakstītas 4.2. apakšpunktā.

Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts radās 3,1% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 1,3% pacientu ar 2. pakāpi, 0,9% pacientu ar 3. pakāpi un 0,2% pacientu ar 5. pakāpi. Laika mediāna līdz pneimonīta sākumam bija 100 dienas (diapazonā no 43 līdz 673 dienām). Pneimonīta dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 0,2% pacientu. No pacientiem ar pneimonītu 71,4% saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus. Pneimonīts izzuda 78,6% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 37 dienas (diapazonā no 9 līdz 104 dienām).

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts radās 2,7% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 1,1% pacientu ar 2. pakāpi, 0,4% pacientu ar 3. pakāpi un 0,2% pacientu ar 4. pakāpi. Laika mediāna līdz kolīta sākumam bija 165,5 dienas (diapazonā no 11 līdz 749 dienām). Kolīta dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 0,9% pacientu. No pacientiem ar kolītu 75% saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus un 8,3% saņēma citu imūnsupresantu (infliksimabu). Kolīts izzuda 66,7% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 83,5 dienas (diapazonā no 15 līdz 675 dienām).

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts radās 2% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 0,4% pacientu ar 2. pakāpi, 1,1% pacientu ar 3. pakāpi un 0,4% pacientu ar 4. pakāpi. Laika mediāna līdz nefrīta sākumam bija 176 dienas (diapazonā no 15 līdz 515 dienām). Nefrīta dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 1,1% pacientu. No pacientiem ar nefrītu 66,7% saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus. Nefrīts izzuda 44,4% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 22,5 dienas (diapazonā no 9 līdz 136 dienām).

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Hipotireoze radās 10,2% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 4,9% pacientu ar 2. pakāpi. Laika mediāna līdz hipotireozes sākumam bija 88 dienas (diapazonā no 1 līdz 505 dienām). Neviena notikuma dēļ retifanlimaba lietošana nebija jāpārtrauc. Hipotireoze izzuda 32,6% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 56 dienas (diapazonā no 2 līdz 224 dienām).

Hipertireoze radās 5,8% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 2,7% pacientu ar 2. pakāpi. Laika mediāna līdz hipertireozes sākumam bija 55,5 dienas (diapazonā no 8 līdz 575 dienām). Neviena notikuma dēļ retifanlimaba lietošana nebija jāpārtrauc. Hipertireoze izzuda 61,5% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 74 dienas (diapazonā no 15 līdz 295 dienām).

Hipofizīts radās 0,7% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 0,4% pacientu ar 2. pakāpi un 0,2% pacientu ar 3. pakāpi. Laika mediāna līdz hipofizīta sākumam bija 308 dienas (diapazonā no 266 līdz 377 dienām). Hipofizīta dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 0,2% pacientu. Hipofizīts izzuda 33,3% pacientu, laiks līdz izzušanai bija 6 dienas.

Virsnieru mazspēja radās 0,9% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 0,4% pacientu ar 2. pakāpi un 0,4% pacientu ar 3. pakāpi. Laika mediāna līdz virsnieru mazspējas sākumam bija 220,5 dienas (diapazonā no 146 līdz 275 dienām). Neviena notikuma dēļ retifanlimaba lietošana nebija jāpārtrauc. Virsnieru mazspēja izzuda 25% pacientu, un laiks līdz izzušanai bija 12 dienas.

1. tipa cukura diabēts, kas izpaužas kā diabētiskā ketoacidoze (3. pakāpe), radās 0,2% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu. Laiks līdz diabētiskās ketoacidozes sākumam bija 284 dienas. Tā dēļ retifanlimaba lietošana netika pārtraukta un tas izzuda 6 dienu laikā.

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts radās 3,5% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 0,9% pacientu ar 2. pakāpi, 2,4% pacientu ar 3. pakāpi un 0,2% pacientu ar 4. pakāpi. Laika mediāna līdz hepatīta sākumam bija 70,5 dienas (diapazonā no 8 līdz 580 dienām). Hepatīta dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 1,5% pacientu. No pacientiem ar hepatītu 81,3% pacientu saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus un 6,3% pacientu saņēma citu imūnsupresantu (mikofenolāta mofetilu). Hepatīts izzuda 56,3% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 22 dienas (diapazonā no 6 līdz 104 dienām).

Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas

Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas radās 9,5% pacientu, kuri saņēma retifanlimabu, ieskaitot 8% pacientu ar 2. pakāpi, 1,1% pacientu ar 3. pakāpi un 0,2% pacientu ar 4. pakāpi. Laika mediāna līdz ādas reakciju sākumam bija 86 dienas (diapazonā no 2 līdz 589 dienām). Ādas reakciju dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 0,7% pacientu. No pacientiem ar ādas reakcijām 32,6% pacientu saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus. Ādas reakcijas izzuda 72,1% pacientu, laika mediāna līdz izzušanai bija 37 dienas (diapazonā no 3 līdz 470 dienām).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 6,2% pacientu, ieskaitot 2,2% pacientu ar 2. pakāpi un 0,4% pacientu ar 3. pakāpi. Ar infūziju saistītu reakciju dēļ retifanlimaba lietošanu pārtrauca 0,4% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, PD-1/PD-L1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/ nāves ligands 1) inhibitors. ATĶ kods: L01FF10

Darbības mehānisms

Retifanlimabs ir imūnglobulīna G4 (IgG4) monoklonāla antivielas, kas saistās ar programmētās nāves receptori-1 (PD-1) un bloķē tā mijiedarbību ar tā ligandiem PD-L1 un PD-L2. PD-1 saistīšanās ar tā ligandiem PD-L1 un PD-L2, kurus ekspresē antigēnu prezentējošās šūnas un ko var ekspresēt audzēja šūnas un/vai citas šūnas audzēja mikrovidē, izraisa T šūnu funkcijas, piemēram, proliferācijas, citotoksiskās aktivitātes inhibīciju. Retifanlimabs saistās ar PD-1 receptoriem, bloķē mijiedarbību ar tā ligandiem PD-L1 un PD-L2 un pastiprina T šūnu aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūngenitāte

Antivielas pret zālēm (*anti-drug antibody* - ADA) tika atklātas retāk. Netika novēroti pierādījumi par ADA ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Retifanlimaba efektivitāte un drošums tika pētīts POD1UM-201 pētījumā, atklātā, vienas grupas, vairāku reģionu pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar metastātisku vai recidivējošu lokāli progresējošu MCC, kuri nebija saņēmuši iepriekšēju sistēmisku terapiju progresējošās slimības ārstēšanai. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai medicīnisku stāvokli, kad bija nepieciešama imūnsupresija, smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem, klīniski nozīmīgu sirds slimību, orgāna transplantāciju anamnēzē vai funkcionālā stāvokļa (FS) novērtējumu pēc Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) kritērijiem ≥ 2 , nebija piemēroti. HIV pozitīvi pacienti ar nenosakāmu vīrusu slodzi, CD4+ skaitu ≥ 300 šūnas/mikrolitrā, kuri saņēma pretretrovīrusu terapiju, bija piemēroti.

Pacienti saņēma 500 mg retifanlimaba ik pēc 4 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei maksimāli 2 gadus. Efektivitāti novērtēja ik pēc 8 nedēļām pirmajā terapijas gadā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Galveno efektivitātes iznākuma rādītāju – apstiprināto objektīvas atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu – novērtēja neatkarīga centrālā pārskata komiteja saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (*response evaluation criteria in Solid Tumours* RECIST) v1.1. Visas pašreizējās atbildes reakcijas tika novērotas vismaz 12 mēnešus.

Kopumā efektivitāte tika analizēta 101 pacientam. Iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 71,1 gads (diapazonā no 38 līdz 90 gadiem), un 39 (39%) bija 75 gadus veci vai vecāki; 67,3% pacientu bija vīrieši, visi pacienti, izņemot vienu, bija baltās rases pārstāvji, un funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas kritērijiem bija 0 (73,3%) vai 1 (26,7%). Tika ziņots, ka trīsdesmit septiņiem procentiem pacientu iepriekš bija saņēmuši staru terapiju, un 68,3% iepriekš bija operācija. Deviņdesmit procentiem pacientu bija metastātiska slimība. Viens pacients bija HIV pozitīvs. Lielākā daļa pārbaudīto audzēju paraugu (72,3%) bija pozitīvi attiecībā uz Merķeļa šūnu poliomas vīrusu (*Merkel cell polyomavirus*- MCPyV).

Efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 10,3 mēneši (diapazonā no 1 dienas līdz 24,8 mēnešiem).

3.tabula. Efektivitātes rezultāti POD1UM-201 pētījumā pacientiem ar metastātisku vai recidivējošu lokāli progresējošu MCC

Mērķa kritērijs	ZYNYZ (N = 101)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	53,5% (43,3; 63,5)
Pilnīga atbildes reakcija	16,8%
Daļēja atbildes reakcija	36,6%
Atbildes reakcijas ilgums	
Mediāna mēnešos (95% TI)	25,3 (14,2, NN)
Min., maks. (mēneši)	1,1; 38,7+

TI = ticamības intervāls; NN = nevar noteikt; + apzīmē notiekošu atbildes reakciju.

Novērošanas ilguma mediāna: 17,6 mēneši (diapazonā no 1,1 līdz 38,7 mēnešiem).

Efektivitāte un PD-L1/MCPyV statuss

Klīniskā aktivitāte tika novērota neatkarīgi no PD-L1 vai MCPyV statusa. 4. tabulā ir apkopoti objektīvie atbildes reakcijas rādītāji atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai un MCPyV statusam pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju MCC ar centrālo biomarkieru rezultātiem POD1UM-201 pētījumā.

4.tabula. Objektīvas atbildes reakcijas rādītāji atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai un MCPyV statusam

	ZYNYZ Objektīvas atbildes reakcijas rādītāji (95% TI) N = 101
PD-L1 ekspresija^a, ja robežvērtība ir $\geq 1\%$	
Pozitīvs (N = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negatīvs vai nav (N = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
MCPyV statuss	
Pozitīvs (N = 73)	52,1% (40; 63,9)
Negatīvs, šaubīgs vai nav (N = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = Merķeļa šūnu poliomas vīruss (*Merkel cell polyoma virus*).

^a PD-L1 ekspresija tika noteikta ar IHC, izmantojot kombinēto pozitīvā rezultāta (*Combined Positive Score - CPS*) interpretāciju.

Gados vecāki cilvēki

No 101 pacienta, kurš tika ārstēts ar retifanlimabu efektivitātes grupā, 76,2% (77/101) bija 65 gadus veci vai vecāki un 38,6% (39/101) bija 75 gadus veci vai vecāki. Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji šajās vecuma grupās bija attiecīgi 55,8% (95% TI: 44,1; 67,2) un 48,7% (95% TI: 32,4; 65,2).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ZYNYZ visās pediatriskās populācijas apakšgrupās MCC ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Retifanlimaba farmakokinētika (FK) tika raksturota, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi ar koncentrācijas datiem, kas savākti no 634 pacientiem ar dažādiem vēža veidiem, kuri saņēma retifanlimaba devas 1, 3, 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, 375 mg ik pēc 3 nedēļām vai 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg un 750 mg ik pēc 4 nedēļām. Pētītajā devu diapazonā AUC bija proporcionāls devai. C_{max} un AUC ģeometriskais vidējais (CV%) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ieteicamai 500 mg devai ik pēc 4 nedēļām bija 193 mg/l (24,1%) un 2190 diena*mg/l (32,4%).

Izkliede

Izkliedes tilpuma ģeometriskā vidējā vērtība (CV%) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 6,1 l (20,2%).

Biotransformācija

Retifanlimaba metabolisma ceļš nav raksturots. Sagaidāms, ka retifanlimabs tiks katabolizēts olbaltumvielu noārdīšanās procesos.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzēs tika novērtēts vidējais ģeometriskais (CV%) klīrenss 0,314 l/dienā (36%), neņemot vērā laika mainīgo klīrensa daļu, ar eliminācijas pusperiodu 14,6 dienas (31,5%) un 18,7 dienas (28,7%) attiecīgi pēc pirmās devas un līdzsvara koncentrācijas stāvoklī.

Īpašas pacientu grupas

Nav sagaidāms, ka šādi faktori klīniski nozīmīgi ietekmēs retifanlimaba farmakokinētiku: vecums (diapazonā no 18 līdz 94 gadiem), ķermeņa masa (no 35 līdz 133 kg), dzimums, rase vai audzēja slodze.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz retifanlimaba klīrensu tika novērtēta populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar viegliem ($n = 277$) vai vidēji smagiem ($n = 142$) nieru darbības traucējumiem (eGFR no 89 līdz 30 ml/min/1,73 m²; $n = 419$), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 200$). Klīniski nozīmīgas retifanlimaba klīrensa atšķirības netika atklātas. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti ($n = 4$, zemākais eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Retifanlimabs nav pētīts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz retifanlimaba klīrensu tika novērtēta populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar viegliem ($n = 78$; KB no $> NAR$ līdz 1,5 NAR vai ASAT $> NAR$) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību ($n = 555$; KB un ASAT $\leq NAR$). Klīniski nozīmīgas retifanlimaba klīrensa atšķirības netika atklātas. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($n = 1$; KB no 1,5 līdz 3,0 reizes virs NAR un jebkāds ASAT). Retifanlimabs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (KB no 3,0 līdz 10 reizes virs ANAR un jebkāds ASAT).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar pērtiķiem, kas ilga līdz 13 nedēļām, netika novērota toksikoloģiski nozīmīga atrade, ja iedarbība bija pietiekami lielāka nekā klīniskā iedarbība, lietojot ieteicamo devu 500 mg retifanlimaba ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumi, lai novērtētu retifanlimaba potenciālo kancerogenitāti vai genotoksicitāti, nav veikti.

Retifanlimaba reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. PD-1/PD-L1 viena no galvenajām funkcijām ir saglabāt grūtniecību, saglabājot mātes imūnsistēmas toleranci pret augli. Ir pierādīts, ka peļu grūtniecības modeļos PD-L1 signālu blokāde izjauc toleranci pret augli un palielina augļa zudumu; tādēļ potenciālie riski, lietojot retifanlimabu grūtniecības laikā, ietver palielinātu abortu vai nedzīvu dzimušu bērnu skaitu. Kā ziņots zinātniskajās publikācijās, ar PD-1/PD-L1 signālu blokādi saistītu malformāciju šo dzīvnieku pēcnācējiem nebija; tomēr imūnās sistēmas mediāti traucējumi radās PD-1 un PD-L1 pelēm ar atslēgtu gēnu. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, retifanlimaba iedarbība uz augli var paaugstināt imūnās sistēmas mediētu traucējumu attīstības risku vai izmainīt normālas imūnās sistēmas atbildes reakcijas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts (pH pielāgošanai) (E262)
Etiķskābe, ledus (E260)
Saharoze
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un/vai šķīdinātājiem, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās. Citas zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi caur to pašu infūzijas sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi

Pēc atšķaidīšanas
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un 8 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar FluroTec pārklātu hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu un plastmasas noņemamu vāciņu, un kas satur 20 ml koncentrāta.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un lietošana

- Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Retifanlimabs ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, bez redzamām daļiņām. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai ir redzamas daļiņas.
- Flakonu nekratīt.
- Ievelciet no flakona 20 ml (500 mg) retifanlimaba koncentrāta un pārnēsiet to intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1,4 mg/ml līdz 10 mg/ml. Izmantojiet polivinilhlorīda (PVH) un di-2-etilheksilftalāta (DEHF), poliolefīna kopolimēru, poliolefīnu ar poliamīdu vai etilēna vinilacetāta infūzijas maisiņus.
- Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, viegli pagriežot. Nekratiet infūzijas maisiņu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums pēc pagatavošanas jāizlieto nekavējoties. Ja to neizmanto nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta:
 - 8 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) (ieskaitot infūzijas laiku).
VAI
 - 24 stundas ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C). Ja tas ir ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai. Atšķaidītais šķīdums jāievada 4 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku) pēc tam, kad tas ir izņemts no ledusskapja.
Nesasaldēt.
- Likvidējiet, ja atšķaidītais šķīdums ir mainījies krāsu vai satur svešas daļiņas, izņemot nelielu daudzumu caurspīdīgu vai baltu daļiņu.
- Ievadiet retifanlimaba šķīdumu intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot sterilu, apirogēnu, poliētersulfonu ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju, polivinilidēna fluorīda vai celulozes acetāta 0,2 mikronu līdz 5 mikronu sistēmā iestrādātu filtru vai pievienojamu filtru, vai 15 mikronu sistēmā iestrādātu vai pievienotu sietiņa filtru.
- Vienlaicīgi neievadiet citas zāles, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

Likvidēšana

- Retifanlimabs ir vienreizējai lietošanai; likvidējiet visu neizlietoto, flakonā atlikušo devu.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1800/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms ZYNYZ laišanas tirgū, katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir samazināt ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību risku un optimizēt ZYNYZ riska un ieguvuma attiecību. Šī rīka mērķis ir nodrošināt, lai informācija par pacienta ārstēšanu ar ZYNYZ un ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību riskiem vienmēr būtu pacienta rīcībā un nonāktu pie attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem. Informācija pacienta kartītē ir vērsta uz nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar imūnsistēmu, pazīmēm un simptomiem un labāko pacienta un attiecīgā veselības aprūpes speciālista rīcības veidu.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā ZYNYZ nonāk tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri parakstīs ZYNYZ, ir pieejami/tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- Lietošanas instrukcija;
- Pacienta kartīte.

Pacienta kartītē ir jābūt šādai galvenajai informācijai:

- brīdinājuma ziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, ieskaitot neatliekamās gadījumos, ka pacients lieto ZYNYZ;
- ZYNYZ terapija var paaugstināt ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību risku;
- pazīmes vai simptomi, kas norāda uz bažām par drošumu un kad vērsties pie veselības aprūpes speciālista;
- ZYNYZ parakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYNYZ 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
retifanlimab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons ar 20 ml koncentrāta satur 500 mg retifanlimaba (25 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: E262, E260, saharoze, E433, ūdens injekcijām
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
500 mg/20 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1800/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZYNYZ 500 mg sterils koncentrāts
retifanlimab
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

ZYNYZ 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai retifanlimab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Pārliecinieties, ka kartīte kamēr Jūs saņemat ZYNYZ visu laiku ir pie Jums.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZYNYZ un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts ZYNYZ
3. Kā lietot ZYNYZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZYNYZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZYNYZ un kādam nolūkam tās lieto

ZYNYZ satur aktīvo vielu retifanlimabu, monoklonālu antivielu (olbaltumvielu, kas atpazīst noteiktu mērķa vielu organismā un piesaistās tai). ZYNYZ palīdz Jūsu imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

ZYNYZ lieto pieaugušajiem, lai ārstētu **Merķeļa šūnu karcinomu**, retu **ādas vēža** veidu. To ievada, kad vēzis ir izplatījies vai atgriezies, un to nevar ārstēt ar operāciju vai starošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts ZYNYZ

Jums nedrīkst ievadīt ZYNYZ, ja Jums ir:

- ja Jums ir alerģija pret retifanlimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiek ievadīts ZYNYZ konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk savām šūnām;
- bijusi norobežota orgāna vai kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantācija, izmantojot donora cilmes šūnas;
- plaušu vai elpošanas traucējumi;
- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- diabēts.

Ja ārstēšanās laikā novērojat kādu no šiem simptomiem vai tie pasliktinās, **nekavējoties informējiet ārstu:**

- **plaušu iekaisums** (pneimonīts), piemēram, apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai jauns klepus vai klepus, kas pasliktinās;

- **zarnu iekaisums** (kolīts), piemēram, bieža caureja, bieži ar asinīm un/vai gļotām, biežāka zarnu kustība nekā parasti, asiņainas, melnas vai darvai līdzīgas fēces un stipras sāpes vai jutīgums vēderā;
- **aknu iekaisums**. Simptomi ir pastāvīga slikta dūša vai vemšana, ēstgribas zudums, sāpes vēdera labajā pusē, acu un/vai ādas dzeltena krāsa, miegainība, tumšas krāsas urīns, asiņošana vai zilumu rašanās vieglāk nekā parasti;
- **hormonālo dziedzeru darbības traucējumi** (ieskaitot hipofīzes, vairogdziedzeru un virsnieru dziedzerus), kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Simptomi ir ātra sirdsdarbība, reibonis, ģībonis, liels nogurums, pastāvīgas vai neparastas galvassāpes, ķermeņa masas izmaiņas, matu izkrišana, aukstuma sajūta vai aizcietējums;
- **1. tipa cukura diabēts vai diabētiskā ketoacidoze**. Cukura diabēta simptomi ir lielāka izsalkuma sajūta vai lielākas slāpes nekā parasti, bieža urinēšana, ķermeņa masas zudums, noguruma sajūta vai slikta dūša. Diabētiskās ketoacidozes simptomi ir apgrūtināta domāšana, miegainība, sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, salda vai augļu smarža izelpā, salda vai metāliska garša mutē vai savādāka urīna vai sviedru smaka;
- **nieru iekaisums**. Simptomi ir samazināts urīna daudzums, putojošs urīns, asins vai asiņu pēdas urīnā, kas var mainīt tā krāsu, pietūkušas potītes vai ēstgribas zudums;
- **ādas bojājumi**, kas var izraisīt smagu ādas reakciju, kas pazīstama kā toksiskā epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms. Simptomi ir izsitumi, nieze, ādas pūslīšu veidošanās vai čūlas mutē vai deguna iekšpusē, rīkles vai dzimumorgānu apvidū;
- **iekaisums citās ķermeņa daļās**, piemēram, acīs (redzes izmaiņas), locītavās, muskuļos, nervos, aizkuņģa dziedzerī (simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša vai vemšana) vai sirds muskulī;
- **ar infūziju saistītas reakcijas**, piemēram, drebuļi, trīce, trīsas, drudzis, nieze, izsitumi, sejas pietūkums vai pietūkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai ģībonis.

Ja ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, nemēģiniet pats simptomus ārstēt ar citām zālēm. Ārsts var:

- dot Jums citas zāles, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus;
- uzraudzīt Jūs;
- likt izlaist nākamo ZYNYZ devu;
- pārtraukt ārstēšanu vai
- palēnināt vai pārtraukt infūziju, atkarībā no blakusparādības smaguma pakāpes, ja ZYNYZ lietošanas laikā Jums būs ar infūziju saistīta blakusparādība.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka iepriekš minētie simptomi **reizēm rodas novēloti** un var parādīties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Komplikācijas kas saistītas ar norobežot orgāna transplantāta atgrūšanu, ieskaitot transplantāta reakciju pret saimnieku, pacientiem, kuriem ir veikta kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantācija, izmantojot donora cilmes šūnas, var izraisīt nāvi. Tās var rasties, ja Jums tiek veikta transplantācija pirms vai pēc ārstēšanas ar ZYNYZ. Ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas šīs komplikācijas.

Bērni un pusaudži

ZYNYZ nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šajā pacientu grupā.

Citas zāles un ZYNYZ

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jo īpaši attiecas uz zālēm, kas nomāc imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdiem, kas var pārtraukt ZYNYZ iedarbību. Pēc ārstēšanas ar ZYNYZ, ārsts var parakstīt kortikosteroīdus, lai samazinātu blakusparādības, kas Jums var rasties ārstēšanas laikā. Tas neietekmēs zāļu iedarbību.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās ZYNYZ devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Ja esat grūtniece, Jums nedrīkst ievadīt ZYNYZ, ja vien ārsts Jums to īpaši neiesaka. ZYNYZ var nelabvēlīgi ietekmēt Jūsu nedzimušo bērnu vai izraisīt tā nāvi. Ja esat grūtniece, domājot, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Jums šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ZYNYZ izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ZYNYZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz nejūtaties labāk.

ZYNYZ satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr, pirms ZYNYZ ievadīšanas Jums tas tiek sajaukts ar šķīdumu, kas var saturēt nātriju. Konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot ZYNYZ

ZYNYZ Jums ievadīs slimnīcā vai klīniskā vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ieteicamā ZYNYZ deva ir 500 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ārsts Jums ievadīs ZYNYZ pilinot vēnā (intravenoza infūzija), apmēram 30 minūšu laikā.

Ārsts izlems, cik daudz devu Jums ir nepieciešamas.

Ja nokavējat vizīti pie ārsta, lai saņemtu ZYNYZ

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu šo zāļu devu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai pārceltu savu apmeklējumu.

Ja pārtraucat saņemt ZYNYZ

Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar ZYNYZ nevienojoties par to ar ārstu.

Pacienta kartīte

Svarīga informācija no šīs lietošanas instrukcijas ir atrodama ārsta izsniegtajā pacienta kartītē. Ir svarīgi saglabāt šo pacienta kartīti un parādīt to savam partnerim vai aprūpētājiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

ZYNYZ var izraisīt nopietnas blakusparādības, kas dažkārt var kļūt dzīvībai bīstamas un izraisīt nāvi. Šīs blakusparādības var rasties jebkurā ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas beigām. Vienlaicīgi var rasties vairākas blakusparādības (simptomus skatīt 2. punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām **nopietnām blakusparādībām**:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (*pneimonīts*);

- zarnu iekaisums (*kolīts*);
- aknu iekaisums (*hepatīts*);
- aknu šūnu bojājums (*hepatocelulārs bojājums*);
- pēkšņs nieru bojājums (*akūta nieru mazspēja*);
- nieru mazspēja;
- ar infūziju saistītas reakcijas, kas var izraisīt tādus simptomus kā drebuļi, trīce vai drudzis, nieze vai izsitumi, sejas pietvīkums vai pietūkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai slikta dūša.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- hipofīzes iekaisums galvas smadzeņu pamatnē (*hipofizīts*);
- skābe asinīs, ko izraisa diabēts (*diabētiskā ketoacidoze*);
- nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu un vājumu (*polineiropātija*);
- saspīests nervs, ko izraisa muguras smadzeņu nerva(-u) saknītes bojājums (*radikulopātija*);
- balss saišu nervu bojājumi, kas ir iesaistīti elpošanā, rīšanā un runāšanā (*balss saišu paralīze*);
- acu iekaisums (*uveīts*);
- radzenes vai acs priekšējo caurspīdīgo audu iekaisums (*keratīts*);
- sirds apvalka iekaisums, kas bieži izraisa asas sāpes krūškurvī (*perikardīts*);
- sirds muskuļa iekaisums (*miokardīts*);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*).

Citas blakusparādības var rasties ar šādu biežumu:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija*);
- samazināta ēstgriba;
- caureja;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- ādas nieze (*nieze*);
- locītavu sāpes (*artralģija*);
- nogurums;
- drudzis (*pireksija*).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pavājināta vairogdziedzera darbība (*hipotireoze*);
- pastiprināta vairogdziedzera darbība (*hipertireoze*);
- patoloģiska sajūta, piemēram, roku vai pēdu tirpšana vai nejutīgums (*parestēzija*);
- paaugstināts aknu enzīmu, tai skaitā alanīnaminotransferāzes, aspartātaminotransferāzes, līmenis asinīs;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs;
- paaugstināts amilāzes līmenis — enzīms, kas noārda cieti;
- paaugstināts lipāzes līmenis — enzīms, kas šķēļ taukus.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināta virsnieru dziedzera ražoto hormonu sekrēcija (*virsnieru mazspēja*);
- vairogdziedzera iekaisums (*tireoidīts*);
- žults ceļu iekaisums (*holangīts*);
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, kas izraisa acu un ādas dzelti (*hiperbilirubinēmija*);
- locītavu iekaisums (*artrīts*);

- muskuļu iekaisums (*miozīts*);
- audu starp muskuļiem un ādu iekaisums, kas var izraisīt ādas pietūkumu (*eozinofīlais fascīts*);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (*reimatiskā polimialģija*);
- pazemināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZYNYZ

ZYNYZ Jums tiks ievadīts slimnīcā vai klīnikā un veselības aprūpes speciālisti būs atbildīgi par to uzglabāšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc {Derīgs līdz}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas, infūziju drīkst uzglabāt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 8 stundas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C (no laika, kad infūzija sagatavota, līdz infūzijas beigām).

Neuzglabāt neizlietotās zāles atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZYNYZ satur

- Aktīvā viela ir retifanlimabs.
Viens koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ml satur 25 mg retifanlimaba.
Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur 500 mg retifanlimaba.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāta trihidrāts (E262), etiķskābe (ledus) (E260), saharoze, polisorbāts 80 (E433), ūdens injekcijām. Skatīt punktu "ZYNYZ satur nātriju".

ZYNYZ ārējais izskats un iepakojums

ZYNYZ ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Pieejams iepakojumos, kas satur 1 stikla flakonu ar 20 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana un lietošana

- Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Retifanlimabs ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, bez redzamām daļiņām. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai ir redzamas daļiņas.
- Flakonu nekratīt.
- Ievelciet no flakona 20 ml (500 mg) retifanlimaba koncentrāta un pārnesiet to intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1,4 mg/ml līdz 10 mg/ml. Izmantojiet polivinilhlorīda (PVH) un di-2-etilheksilftalāta (DEHF), poliolefīna kopolimēru, poliolefīnu ar poliamīdu vai etilēna vinilacetāta infūzijas maisiņus.
- Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, viegli pagriežot. Nekratiet infūzijas maisiņu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums pēc pagatavošanas jāizlieto nekavējoties. Ja to neizmanto nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta:
 - 8 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) (ieskaitot infūzijas laiku) VAI
 - 24 stundas ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C). Ja tas ir ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai. Atšķaidītais šķīdums jāievada 4 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku) pēc tam, kad tas ir izņemts no ledusskapja. Nesasaldēt.
- Likvidējiet, ja atšķaidītais šķīdums ir mainījies krāsu vai satur svešas daļiņas, izņemot nelielu daudzumu caurspīdīgu vai baltu daļiņu.
- Ievadiet retifanlimaba šķīdumu intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot sterilu, apirogēnu, poliētersulfona ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju, polivinilidēna fluorīda vai celulozes acetāta 0,2 mikronu līdz 5 mikronu sistēmā iestrādātu filtru vai pievienojamu filtru, vai 15 mikronu sistēmā iestrādātu vai pievienotu sietiņa filtru.
- Vienlaicīgi neievadiet citas zāles, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

Likvidēšana

- Retifanlimabs ir vienreizējai lietošanai; likvidējiet visu neizlietoto, flakonā atlikušo devu.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.