

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYNYZ 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 20 ml de concentrat conține 500 mg de retifanlimab.

Fiecare ml de concentrat conține 25 mg de retifanlimab .

Retifanlimabul este un anticorp monoclonal umanizat al imunoglobulinei G4 (IgG4) anti-proteina morții celulare programate-1 (PD-1) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în cultură de suspensie celulară din ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 5,1 și osmolalitate între 275 și 355 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZYNYZ este indicat în monoterapie ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom cu celule Merkel (CCM) metastatic sau recidivant, avansat local, care nu pot fi abordați terapeutic prin intervenție chirurgicală terapeutică sau radioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată este de 500 mg retifanlimab o dată la 4 săptămâni, administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 30 minute. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile, timp de până la 2 ani.

Ajustări ale dozei

Creșterea sau reducerea dozei de retifanlimab nu este indicată.

Ajustările recomandate ale dozei pentru tratarea reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate în Tabelul 1 (vezi și pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1: Ajustări recomandate ale dozei

Reacție adversă	Severitate ^a	Ajustarea dozei
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.
	Gradul 3 sau 4	Administrarea se oprește definitiv.
Colită	Gradul 2 sau 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.
	Gradul 3 recurent sau gradul 4	Administrarea se oprește definitiv.
Hepatită fără implicare tumorală la nivel hepatic SAU Creștere a valorii bilirubinei totale	Gradul 3 cu valoare AST sau ALT mai mare de 3 dar nu mai mult de 8 ori LSVN SAU Creștere a valorii BT la mai mult de 1,5 și până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea se oprește definitiv dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi sau dacă nu se poate reduce doza de prednison la mai puțin de 10 mg/zi (sau echivalent) în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi.
	Gradul 4 cu creștere a valorii AST sau ALT de mai mult de 8 ori LSVN. SAU Valoare a BT mai mare de 3 ori LSVN	Administrarea se oprește definitiv.
Hepatită cu implicare tumorală la nivel hepatic SAU Creștere a valorii bilirubinei totale	Gradul 3 cu valoarea AST sau ALT mai mare de 5 ori și până la de 10 ori LSVN SAU Valoare a BT mai mare de 1,5 ori dar nu mai mult de 3 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea se oprește definitiv dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi sau dacă nu se poate reduce doza de prednison la mai puțin de 10 mg/zi (sau echivalent) în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi.
	Gradul 4 cu creștere a valorii AST sau ALT la mai mult de 10 ori LSVN SAU Valoare a BT mai mare de 3 ori LSVN	Administrarea se oprește definitiv.

Reacție adversă	Severitate ^a	Ajustarea dozei
Endocrinopatii • Insuficiență suprarenală • Hipotiroidie • Hipertiroidie • Diabet zaharat de tip 1 • Hiperglicemie • Hipofizită	Insuficiență suprarenală de gradul 2	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1 sau altfel pacientul este stabil clinic.
	Insuficiență suprarenală de gradul 3 sau 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea se oprește definitiv dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi sau dacă nu se poate reduce doza de prednison la mai puțin de 10 mg/zi (sau echivalent) în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi.
	Hipotiroidie de gradul 3 sau 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1 sau altfel pacientul este stabil clinic.
	Hipertiroidie de gradul 3 sau 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1 sau altfel pacientul este stabil clinic.
	Diabet zaharat de tip 1 de gradul 3 sau 4 (sau hiperglicemie)	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1 sau altfel pacientul este stabil clinic.
	Hipofizită de gradul 2 (asimptomatică)	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea se poate relua după ce reacția adversă este controlată prin tratament de substituție hormonală.
	Hipofizită de gradul 2 (simptomatică, de exemplu migrene, tulburări de vedere)	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Se poate relua administrarea după ce reacția adversă este controlată prin tratament de substituție hormonală, dacă este indicat și dacă reducerea dozei de steroid este completă.
	Hipofizită de gradul 3 sau 4 (simptomatică)	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.

Reacție adversă	Severitate ^a	Ajustarea dozei
		Administrarea se oprește definitiv dacă reacția adversă nu se remite în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi sau dacă nu se poate reduce doza de prednison la mai puțin de 10 mg/zi (sau echivalent) în decurs de 12 săptămâni de la inițierea administrării de steroizi.
Nefrită cu disfuncție renală	Creștere de gradul 2 a valorii creatininei sanguine	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.
	Creștere de gradul 3 sau 4 a valorii creatininei sanguine	Administrarea se oprește definitiv. ^b
Reacții cutanate	Gradul 3 sau SSJ suspectat sau NET suspectată	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.
	Gradul 2 persistent (≥ 2 săptămâni)	
	Gradul 4 sau SSJ confirmat sau NET confirmată	Administrarea se oprește definitiv.
Miocardită	Gradul 2, 3 sau 4 confirmat	Administrarea se oprește definitiv.
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând miozită, encefalită, neuropatie demielinizantă, sindrom Guillain Barré, sarcoidoză, anemie hemolitică autoimună, pancreatită, uveită, cetoacidoză diabetică, artralgie)	Gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1.
	Gradul 4	Administrarea se oprește definitiv.
Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3 persistent (excluzând endocrinopatiile)	Gradul 2 sau 3 (≥ 12 săptămâni după ultima doză)	
	Gradul 3 sau 4 recurent	Administrarea se oprește definitiv.
	Pneumonită de gradul 2 recurent	
Reacții asociate perfuziei	Gradul 1	Perfuzia se întrerupe sau se reduce viteza de administrare.
	Gradul 2	Prima apariție: Perfuzia se întrerupe și se reia cu o viteză de 50% din cea inițială dacă simptomele se remit în decurs de 1 oră. Aparițiile următoare după profilaxia recomandată:

Reacție adversă	Severitate ^a	Ajustarea dozei
		administrarea se oprește definitiv.
	Gradul 3	Administrarea se oprește definitiv. Dacă pacientul răspunde rapid la tratamentul simptomatic și/sau la întreruperea de scurtă durată a perfuziei, nu este necesar ca administrarea retifanlimabului să fie oprită definitiv.
	Gradul 4	Administrarea se oprește definitiv.

AST = aspartataminotransferază; ALT = alaninaminotransferază; LSVN = limita superioară a valorilor normale; BT = bilirubină totală; SSJ = sindrom Stevens-Johnson; NET = necroliză epidermică toxică.

^a Clasificare a toxicității conform Criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCEA) v.5 ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute, NCI).

^b Administrarea se oprește definitiv dacă numai retifanlimabul este implicat direct în toxicitatea renală.

Cardul pacientului

Toți medicii care prescriu ZYNYZ trebuie să fie familiarizați cu cardul pacientului și să îi informeze pe pacienți cu privire la acesta, explicându-le ce trebuie să facă dacă manifestă orice simptom al unei reacții adverse mediate imun. Cardul pacientului trebuie înmănat fiecărui pacient căruia i se administrează retifanlimab.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date suficiente la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) și nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal; prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Retifanlimabul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu carcinom cu celule Merkel.

Mod de administrare

ZYNYZ este indicat administrării intravenoase. Trebuie diluat și administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 30 minute.

ZYNYZ nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

ZYNYZ poate fi administrat numai printr-o linie intravenoasă care conține un filtru în linie sau suplimentar, cu dimensiunea de la 0,2 microni la 5 microni sau un filtru în linie sau suplimentar tip rețea cu dimensiunea de 15 microni, steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, din polietersulfonă, fluorură de poliviniliden sau acetat de celuloză. Prin aceeași linie de perfuzie nu trebuie administrate concomitent alte medicamente.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate imun

La pacienții cărora li se administrează retifanlimab pot să apară reacții adverse mediate imun, care pot fi severe sau pot avea rezultat letal. Reacțiile adverse mediate imun pot să apară la nivelul oricărui organ sau țesut și pot afecta simultan mai multe sisteme ale corpului. Deși reacțiile adverse mediate imun apar în general în timpul tratamentului, simptomele se pot manifesta și după oprirea acestuia. Reacțiile adverse importante mediate imun prezentate la acest punct nu includ toate reacțiile adverse posibile mediate imun.

Identificarea precoce și tratarea reacțiilor adverse mediate imun sunt esențiale pentru o utilizare a retifanlimabului în condiții de siguranță. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea simptomelor și semnelor de reacții adverse mediate imun. La începutul tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului trebuie evaluată profilul biochimic sanguin, inclusiv teste hepatice și testele funcționale tiroidiene. Pentru reacțiile adverse mediate imun suspectate, trebuie asigurată o evaluare adecvată care să includă un consult de specialitate, pentru confirmarea etiologiei și excluderea altor cauze.

În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu retifanlimab trebuie amânat sau oprit definitiv și trebuie să se administreze corticosteroizi (1-2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent) sau alt tratament adecvat. După ameliorarea până la grad ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroid și aceasta trebuie continuată timp de cel puțin 1 lună (vezi Tabelul 1).

Pneumonită mediată imun

A fost raportată pneumonita mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie excluse alte cauze. Abordarea terapeutică a pacienților trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab și administrare de corticosteroizi (vezi Tabelul 1).

Colită mediată imun

A fost raportată colita mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de colită și abordarea terapeutică trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab, antidiareice și corticosteroizi (vezi Tabelul 1).

Hepatită mediată imun

A fost raportată hepatita mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea valorilor anormale la testele hepatice înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului, conform indicațiilor, pe baza evaluării clinice, și abordarea terapeutică a acestora trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab și

administrare de corticosteroizi (vezi Tabelul 1). Pentru hepatită de gradul 1, frecvența monitorizării biochimiei hepatice trebuie crescută la de două ori pe săptămână, până când valorile analizelor de biochimie revin la cele inițiale.

Endocrinopatii mediate imun

Au fost raportate endocrinopatii mediate imun, incluzând hipotiroidie, hipertiroidie, insuficiență suprarenală, hipofizită și cetoacidoză diabetică la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea valorilor anormale la testele funcționale tiroidiene înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului, și pentru cortizol, conform indicațiilor, pe baza simptomelor și/sau scăderii hormonului de stimulare tiroidiană.

Hipotiroidie și hipertiroidie

Au fost raportate hipotiroidia și hipertiroidia mediate imun (inclusiv tiroidită) la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab. Abordarea terapeutică a hipotiroidiei și hipertiroidiei mediate imun (inclusiv a tiroiditei) trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab conform recomandărilor din Tabelul 1.

Hipofizită

A fost observată hipofizita mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de hipofizită și abordarea terapeutică a acestora trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab, administrare de corticosteroizi și substituție hormonală, conform indicațiilor clinice (vezi Tabelul 1).

Insuficiență suprarenală

A fost observată insuficiența suprarenală mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și abordarea terapeutică a acestora trebuie să includă administrare de corticosteroizi și substituție hormonală, conform indicațiilor clinice (vezi Tabelul 1).

Diabet zaharat de tip 1

A fost observat diabetul zaharat de tip 1 mediat imun la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea hiperglicemiei și a semnelor și simptomelor de diabet zaharat, conform indicațiilor, pe baza evaluării clinice, și abordarea terapeutică trebuie să includă administrarea de antidiabetice orale sau insulină și modificări ale tratamentului cu retifanlimab (vezi Tabelul 1).

Nefrită mediată imun

A fost raportată nefrita mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea modificărilor funcției renale și abordarea terapeutică trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab și administrare de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate mediate imun

Au fost raportate reacții cutanate mediate imun, de exemplu necroliză epidermică toxică, la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai PD-1. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de reacții cutanate. Abordarea terapeutică a reacțiilor cutanate mediate imun trebuie să respecte recomandările din Tabelul 1.

Este necesară prudență atunci când se are în vedere utilizarea retifanlimabului la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau cu risc vital în cadrul unui tratament anterior cu alți inhibitori ai punctelor de control.

Alte reacții adverse mediate imun

Au fost raportate reacții adverse mediate imun semnificative clinic la pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab în studiile clinice, incluzând: uveită, artrită, miozită, polineuropatie demielinizantă (de exemplu sindrom Guillain Barré), pancreatită și miocardită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de reacții adverse mediate imun și abordarea terapeutică trebuie să includă modificări ale tratamentului cu retifanlimab, conform descrierii de la pct. 4.2.

Reacții asociate perfuziei

Similar oricărei proteine terapeutice, retifanlimabul poate cauza reacții asociate perfuziei, dintre care unele pot fi severe. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de reacții asociate perfuziei. Tratamentul cu retifanlimab trebuie întrerupt, viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie oprit definitiv în funcție de severitatea reacției și de răspunsul la tratament (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere premedicația cu un antipiretic și/sau un antihistaminic la pacienții care au prezentat anterior reacții semnificative clinic la perfuzii cu proteine terapeutice (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse asociate transplantului

Rejet de transplant de organ solid

A fost raportat rejetul de transplant de organ solid în context ulterior introducerii medicamentului pe piață la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori de PD-1. Tratamentul cu retifanlimab poate crește riscul de rejet la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie avut în vedere beneficiul tratamentului cu retifanlimab în raport cu riscul unui posibil rejet de organ.

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice

La pacienții cărora li se efectuează un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) pot surveni complicații cu rezultat letal și alte complicații grave înainte sau după ce li s-a administrat un anticorp de blocare a PD-1/PD-L1. Complicațiile asociate transplantului includ boala grefă contra gazdă (BGCG) hiperacută, BGCG acută, BGCG cronică, boală veno-ocluzivă hepatică după condiționare de intensitate redusă și sindrom febril care necesită steroizi (fără o cauză infecțioasă identificată). Aceste complicații pot surveni în pofida intervenției terapeutice între blocajul PD-1/PD-L1 și TCSH alogen. Pacienții trebuie strict monitorizați pentru identificarea complicațiilor asociate transplantului și poate fi necesară intervenția rapidă. Trebuie avut în vedere beneficiul față de riscurile tratamentului cu un anticorp de blocare a PD-1/PD-L1 înainte sau după un TCSH alogen.

Pacienți excluși din programul clinic

Pacienții cu următorul statut au fost excluși din programul clinic: indice de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) la momentul inițial ≥ 2 ; metastaze simptomatice la nivelul sistemului nervos central; imunoterapie anterioară sau boală autoimună care a necesitat tratament sistemic cu imunosupresoare; antecedente de alte patologii maligne în ultimii 3 ani; transplant de organ; sau infecție activă cu virusul hepatitic. Pacienții cu infecție HIV necontrolată (număr CD4 + < 300 celule/ μ l, încărcare virală detectabilă sau cărora nu li se administrează tratament cu antiretrovirale extrem de active) au fost de asemenea excluși.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii formale de interacțiuni medicamentoase farmacocinetice cu retifanlimab. Întrucât retifanlimabul se elimină din circulație printră catabolizare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase metabolice.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de inițierea administrării de retifanlimab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (≤ 10 mg/zi de prednison sau echivalent), trebuie evitată din cauza posibilelor interferențe ale acestora cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea retifanlimabului. Cu toate acestea, se pot utiliza corticosteroizi

sistemici sau alte imunosupresoare după inițierea administrării de retifanlimab pentru tratarea reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu este de așteptat ca retifanlimabul să fie afectat sau la originea unor interacțiuni medicamentoase care implică transportori de medicamente sau enzime CYP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu retifanlimab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de retifanlimab.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea retifanlimabului la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale cu retifanlimab. Studiile la animale au demonstrat că inhibarea căii PD-1/PD-L1 poate duce la creșterea riscului de respingere mediată imun a fătului aflat în dezvoltare, ceea ce determină deces fetal. De aceea, pe baza mecanismului său de acțiune, retifanlimabul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Se cunoaște că imunoglobulinele IgG4 umane traversează bariera placentară; de aceea, retifanlimabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. ZYNYZ nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă retifanlimabul se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția retifanlimabului în laptele animalelor.

Se cunoaște că IgG umane se excretă în laptele matern în primele câteva zile după naștere, cantitatea scăzând la concentrații mici curând după aceea; în consecință, nu se poate exclude un risc pentru sugari în această scurtă perioadă. Pentru această perioadă specifică, trebuie luată decizia de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu retifanlimab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Ulterior, retifanlimabul poate fi utilizat în timpul alăptării dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind posibilele efecte ale retifanlimabului asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale pentru evaluarea efectului retifanlimabului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZYNYZ are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse posibile, cum este fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până când se asigură că retifanlimabul nu îi afectează.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cazul utilizării retifanlimabului au survenit reacții adverse mediate imun. Majoritatea acestora, inclusiv reacțiile severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau după oprirea administrării de retifanlimab (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos).

Cele mai frecvente reacții adverse sunt oboseală (35,4%), erupție cutanată tranzitorie (18,8%), diaree (18,6%), anemie (16,2%), prurit (15,9%), artralgie (13,3%), constipație (13,3%), greață (13,3%), febră (13,1%) și scădere a apetitului alimentar (12,6%). Reacțiile adverse au fost grave la 11,7% dintre pacienți; majoritatea reacțiilor adverse grave au fost reacții adverse mediate imun.

Administrarea ZYNYZ a fost oprită definitiv din cauza reacțiilor adverse la 8% dintre pacienți; majoritatea acestora au fost evenimente mediate imun.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța retifanlimabului a fost evaluată la 452 pacienți cu patologii maligne solide avansate cărora li s-a administrat doza recomandată de 500 mg o dată la 4 săptămâni, inclusiv 107 pacienți cu CCM metastatic sau recidivant, avansat local. Durata mediană a tratamentului a fost 5,4 luni (interval: 1 zi-27 luni). Frecvențele de mai jos se bazează pe toate reacțiile adverse la medicament raportate, indiferent de evaluarea cauzalității efectuată de investigator.

Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu retifanlimab (N = 452)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență de toate gradele	Frecvență de gradele 3-4
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Anemie ^a	Frecvente Anemie ^a
Tulburări endocrine	Frecvente Hipotiroidie Hipertiroidie Mai puțin frecvente Insuficiență suprarenală Tiroidită ^b Hipofizită Diabet zaharat de tip 1 ^c	Mai puțin frecvente Insuficiență suprarenală Hipofizită Diabet zaharat de tip 1 ^c
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Scădere a apetitului alimentar	Mai puțin frecvente Scădere a apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Parestezie Mai puțin frecvente Polineuropatie ^d Radiculopatie Paralizie a corzilor vocale	Mai puțin frecvente Polineuropatie ^d Radiculopatie
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente Uveită ^e Keratită	Mai puțin frecvente Uveită ^e
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente Pericardită Miocardită	Mai puțin frecvente Miocardită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Pneumonită ^f	Mai puțin frecvente Pneumonită ^f

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență de toate gradele	Frecvență de gradele 3-4
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Diaree Greață Constipație Frecvente Colită ^g Mai puțin frecvente Pancreatită	Mai puțin frecvente Diaree Pancreatită Colită ^g
Tulburări hepatobiliare	Frecvente Leziune hepatocelulară Hepatită ^h Mai puțin frecvente Hiperbilirubinemie Colangită	Mai puțin frecvente Hepatită ^h Leziune hepatocelulară Colangită Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Erupție cutanată tranzitorie ⁱ Prurit	Frecvente Erupție cutanată tranzitorie ⁱ
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Artralgie Mai puțin frecvente Artrită ^j Miozită Fasciită eozinofilică Polimialgie reumatică	Mai puțin frecvente Artralgie Artrită ^j Miozită Fasciită eozinofilică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente Leziune renală acută Insuficiență renală Mai puțin frecvente Nefrită tubulointerstițială	Mai puțin frecvente Leziune renală acută Nefrită tubulointerstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Oboseală ^k Febră	Frecvente Oboseală ^k Mai puțin frecvente Febră

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență de toate gradele	Frecvență de gradele 3-4
Investigații diagnostice	Frecvente Creștere a valorii transaminazelor^l Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii amilazei Creștere a valorii lipazei Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorii sanguine a hormonului de stimulare tiroidiană Mai puțin frecvente Scădere a valorii sanguine a hormonului de stimulare tiroidiană	Frecvente Creștere a valorii transaminazelor^l Mai puțin frecvente Creștere a valorii bilirubinei sanguine Creștere a valorii lipazei Creștere a valorii creatininei sanguine Creștere a valorii amilazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente Reacție asociată perfuziei^m	Mai puțin frecvente Reacție asociată perfuziei^m

^a Include anemie, anemie cu deficit de fier, anemie asociată unei patologii maligne și anemie cu deficit de vitamina B12

^b Include tiroidită și tiroidită autoimună

^c Include cetoacidoză diabetică

^d Include polineuropatie și polineuropatie demielinizantă

^e Include uveită și irită

^f Include pneumonită, boală pulmonară interstițială, pneumonie organizată și infiltrație pulmonară

^g Include colită și enterocolită mediata imun

^h Include hepatită și hepatită autoimună

ⁱ Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculopapuloasă tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă tranzitorie, dermatită, psoriazis, erupție cutanată maculară tranzitorie, erupție cutanată papuloasă tranzitorie, keratoză lichenoidă, erupție cutanată pustuloasă tranzitorie, dermatită buloasă, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, necroliză epidermică toxică și erupție cutanată toxică

^j Include artrită și poliartrită

^k Include astenie și oboseală

^l Include creșterea valorii transaminazelor, creșterea valorii alaninaminotransferazei și creșterea valorii aspartataminotransferazei

^m Include hipersensibilitate la medicament și reacție asociată perfuziei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse selectate, descrise mai jos, se bazează pe siguranța retifanlimabului în cadrul unei populații de siguranță grupate de 452 pacienți cu patologii maligne solide avansate, inclusiv pacienți cu CCM metastatic sau avansat local, recidivant. Notele de orientare pentru abordarea terapeutică a acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4.2.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

Pneumonită mediata imun

Pneumonita mediata imun a survenit la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 1,3% dintre pacienți cu gradul 2, 0,9% dintre pacienți cu gradul 3 și 0,2% dintre pacienți cu gradul 5. Timpul median până la debutul pneumonitei a fost de 100 zile (interval: 43-673 zile). Pneumonita a dus la oprirea administrării de retifanlimab la 0,2% dintre pacienți. Dintre pacienții cu pneumonită, la 71,4% s-au administrat corticosteroizi sistemici. Pneumonita s-a remis la 78,6% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 37 zile (interval: 9-104 zile).

Colită mediată imun

Colita mediată imun a survenit la 2,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 1,1% dintre pacienți cu gradul 2, 0,4% dintre pacienți cu gradul 3 și 0,2% dintre pacienți cu gradul 4. Timpul median până la debutul colitei a fost de 165,5 zile (interval: 11-749 zile). Colita a dus la oprirea administrării de retifanlimab la 0,9% dintre pacienți. Dintre pacienții cu colită, la 75% s-au administrat corticosteroizi sistemici și la 8,3% s-a administrat alt imunosupresor (infiximab). Colita s-a remis la 66,7% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 83,5 zile (interval: 15-675 zile).

Nefrită mediată imun

Nefrita mediată imun a survenit la 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 0,4% dintre pacienți cu gradul 2, 1,1% dintre pacienți cu gradul 3 și 0,4% dintre pacienți cu gradul 4. Timpul median până la debutul nefritei a fost de 176 zile (interval: 15-515 zile). Nefrita a dus la oprirea administrării de retifanlimab la 1,1% dintre pacienți. Dintre pacienții cu nefrită, la 66,7% s-au administrat corticosteroizi sistemici. Nefrita s-a remis la 44,4% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 22,5 zile (interval: 9-136 zile).

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidia a survenit la 10,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 4,9% dintre pacienți cu gradul 2. Timpul median până la debutul hipotiroidiei a fost de 88 zile (interval: 1-505 zile). Niciunul dintre evenimente nu a dus la oprirea administrării de retifanlimab. Hipotiroidia s-a remis la 32,6% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 56 zile (interval: 2-224 zile).

Hipertiroidia a survenit la 5,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 2,7% dintre pacienți cu gradul 2. Timpul median până la debutul hipertiroidiei a fost de 55,5 zile (interval: 8-575 zile). Niciunul dintre evenimente nu a dus la oprirea administrării de retifanlimab. Hipertiroidia s-a remis la 61,5% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 74 zile (interval: 15-295 zile).

Hipofizita a survenit la 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 0,4% dintre pacienți cu gradul 2 și 0,2% dintre pacienți cu gradul 3. Timpul median până la debutul hipofizitei a fost de 308 zile (interval: 266-377 zile). Hipofizita a dus la oprirea administrării de retifanlimab la 0,2% dintre pacienți. Hipofizita s-a remis la 33,3% dintre pacienți, cu un timp până la remisie de 6 zile.

Insuficiența suprarenală a survenit la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 0,4% dintre pacienți cu gradul 2 și 0,4% dintre pacienți cu gradul 3. Timpul median până la debutul insuficienței suprarenale a fost de 220,5 zile (interval: 146-275 zile). Niciunul dintre evenimente nu a dus la oprirea administrării de retifanlimab. Insuficiența suprarenală s-a remis la 25% dintre pacienți, cu un timp până la remisie de 12 zile.

Diabetul zaharat de tip 1, manifestat sub formă de cetoacidoză diabetică (gradul 3), a survenit la 0,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab. Timpul până la debutul cetoacidozei diabetice a fost de 284 zile. Evenimentul nu a dus la oprirea administrării de retifanlimab și s-a remis, cu un timp până la remisie de 6 zile.

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun a survenit la 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 0,9% dintre pacienți cu gradul 2, 2,4% dintre pacienți cu gradul 3 și 0,2% dintre pacienți cu gradul 4. Timpul median până la debutul hepatitei a fost de 70,5 zile (interval: 8-580 zile). Hepatita a dus la oprirea administrării de retifanlimab la 1,5% dintre pacienți. Dintre pacienții cu hepatită, la 81,3% s-au administrat corticosteroizi sistemici și la 6,3% s-a administrat alt imunosupresor (micofenolat mofetil). Hepatita s-a remis la 56,3% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 22 zile (interval: 6-104 zile).

Reacții cutanate mediate imun

Reacțiile cutanate mediate imun au survenit la 9,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat retifanlimab, incluzând 8% dintre pacienți cu gradul 2, 1,1% dintre pacienți cu gradul 3 și 0,2% dintre pacienți cu gradul 4. Timpul median până la debutul reacțiilor cutanate a fost de 86 zile (interval: 2-589 zile). Reacțiile cutanate au dus la oprirea administrării de retifanlimab la 0,7% dintre pacienți. Dintre pacienții cu reacții cutanate, la 32,6% s-au administrat corticosteroizi sistemici. Reacțiile cutanate s-au remis la 72,1% dintre pacienți, cu un timp median până la remisie de 37 zile (interval: 3-470 zile).

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au survenit la 6,2% dintre pacienți, incluzând 2,2% dintre pacienți cu gradul 2 și 0,4% dintre pacienți cu gradul 3. Reacțiile asociate perfuziei au dus la oprirea administrării de retifanlimab la 0,4% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai PD-1/PD-L1 (proteina cu rol în controlul morții celulare programate 1/ligandul morții 1). Codul ATC: L01FF10

Mecanism de acțiune

Retifanlimabul este un anticorp monoclonal al imunoglobulinei G4 (IgG4) care se leagă de receptorul 1 al morții programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2. Implicarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați prin celule de prezentare a antigenului și pot fi exprimați prin celule tumorale și/sau alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea funcției celulelor T, cum sunt proliferarea, secreția de citokine și activitatea citotoxică. Retifanlimabul se leagă de receptorul PD-1, blochează interacțiunea cu liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2 și potențează activitatea celulelor T.

Efecte farmacodinamice

Imunogenitate

Au fost detectați mai puțin frecvent anticorpi anti-medicament (AAM). Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța retifanlimabului au fost studiate în studiul POD1UM-201, un studiu multiregional în regim deschis, cu un singur grup de tratament, în care au fost înrolați pacienți cu CCM metastatic sau avansat local, recidivant, cărora nu li se administrase anterior tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat. Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care necesita imunosupresie, insuficiență hepatică sau renală severă, boală cardiacă semnificativă clinic, antecedente de transplant de organ sau un indice de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (PS) ≥ 2 nu au fost eligibili.

Pacienții cu rezultat HIV pozitiv, cu încărcare virală nedetectabilă, un număr CD4+ $\geq$ 300 celule/microlitru, cărora li se administra tratament cu antiretrovirale, au fost eligibili.

Pacienților li s-a administrat retifanlimab 500 mg o dată la 4 săptămâni până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă timp de maxim 2 ani. Evaluarea eficacității a avut loc o dată la 8 săptămâni în primul an de tratament și o dată la 12 săptămâni ulterior. Valoarea rezultatului principal de eficacitate aferentă ratei de răspuns obiectiv confirmate și durata răspunsului au fost evaluate de o comisie centrală independentă de analiză conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1. Toate răspunsurile în curs au fost monitorizate timp de cel puțin 12 luni.

În total, 101 pacienți au fost supuși analizei de eficacitate. Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost 71,1 ani (interval: 38-90 ani), din care 39 (39%) aveau vârsta 75 ani sau peste; 67,3% dintre pacienți erau de sex masculin, toți pacienții în afară de unul erau caucazieni, iar indicele de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group) a fost 0 (73,3%) sau 1 (26,7%). 37% dintre pacienți au raportat că efectuaseră anterior radioterapie și 68,3% fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale. 90% dintre pacienți aveau boală metastatică. Un pacient avea rezultat HIV pozitiv. Majoritatea probelor tumorale testate (72,3%) au prezentat rezultat pozitiv pentru poliomavirusul cu celule Merkel (MCPyV).

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în rezumat în Tabelul 3. Durata mediană a tratamentului a fost 10,3 luni (interval: 1 zi-24,8 luni).

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate în studiul POD1UM-201 la pacienți cu CCM metastatic sau avansat local, recidivant

Criteriu final de evaluare	ZYNYZ (N = 101)
Rata de răspuns obiectiv	
Rata de răspuns obiectiv (Î 95%)	53,5% (43,3; 63,5)
Răspuns complet	16,8%
Răspuns parțial	36,6%
Durata răspunsului	
Mediana în luni (Î 95%)	25,3 (14,2; NE)
Minim, maxim (luni)	1,1; 38,7+

Î = interval de încredere; NE = neestimabil; + denotă răspuns în curs.

Durata mediană a monitorizării: 17,6 luni (interval: 1,1-38,7 luni).

Eficacitate și statusul PD-L1/MCPyV

A fost observată activitate clinică indiferent de statusul PD-L1 sau MCPyV. Tabelul 4 prezintă în rezumat ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia tumorală a PD-L1 și de statusul MCPyV la pacienții cu CCM netratați anterior prin chimioterapie, cu rezultate ale biomarkerilor centrali în studiul POD1UM-201.

Tabelul 4: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia tumorală a PD-L1 și de statusul MCPyV

	ZYNYZ Ratele de răspuns obiectiv (Î 95%) N = 101
Expresia PD-L1^a la limita de $\geq 1\%$	
Pozitiv (n = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negativ sau lipsă (n = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
Statusul MCPyV	
Pozitiv (n = 73)	52,1% (40; 63,9)
Negativ, neconcludent sau lipsă (n = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = poliomavirus cu celule Merkel.

^a Expresia PD-L1 a fost determinată prin IHC utilizând interpretarea scorului pozitiv combinat (SPC).

Vârșnici

Dintre cei 101 pacienți cărora li s-a administrat retifanlimab în cadrul populației de eficacitate, 76,2% (77/101) aveau vârsta 65 ani sau peste și 38,6% (39/101) aveau vârsta 75 ani sau peste. Ratele de răspuns obiectiv în aceste grupe de vârstă au fost 55,8% (Î 95%: 44,1; 67,2), respectiv 48,7% (Î 95%: 32,4; 65,2).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZYNYZ la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul CCM. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici (FC) ai retifanlimabului au fost caracterizați utilizând o analiză de farmacocinetică populațională cu date de concentrare colectate de la 634 pacienți cu diferite tipuri de cancer cărora li s-au administrat doze de retifanlimab de 1, 3, 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni, 375 mg o dată la 3 săptămâni sau 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg și 750 mg o dată la 4 săptămâni. ASC a fost proporțională cu doza în intervalul de doze studiat. Media geometrică (CV%) a C_{max} și ASC la starea de echilibru la doza recomandată de 500 mg o dată la 4 săptămâni au fost 193 mg/l (24,1%) și 2 190 zi*mg/l (32,4%).

Distribuție

Valoarea mediei geometrice (CV%) pentru volumul de distribuție la starea de echilibru este 6,1 l (20,2%).

Metabolizare

Calea metabolică a retifanlimabului nu a fost caracterizată. Se anticipează că retifanlimabul este catabolizat prin procese de degradare proteică.

Eliminare

În analizele de farmacocinetică populațională a fost estimat un clearance al mediei geometrice (CV%) de 0,314 l/zi (36%), fără a include partea variabilă în funcție de timp a clearance-ului, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 14,6 zile (31,5%), respectiv 18,7 zile (28,7%), după prima doză, respectiv la starea de echilibru.

Grupe speciale de pacienți

Nu se anticipează ca următorii factori să aibă efecte importante clinic asupra farmacocineticii retifanlimabului: vârsta (interval: 18-94 ani), greutatea (35-133 kg), sexul, rasa sau încărcarea tumorală.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului retifanlimabului a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 277) sau moderată

(n = 142) (RFG_e între 89 și 30 ml/min și 1,73m²; n = 419) în comparație cu pacienți cu funcție renală normală (RFG_e ≥90 ml/min și 1,73m²; n = 200). Nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul retifanlimabului. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (n = 4, cea mai scăzută valoare a RFG_e 26,0 ml/min și 1,73m²). Retifanlimabul nu a fost studiat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului retifanlimabului a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (n = 78; BT > LSVN până la 1,5 LSVN sau AST > LSVN) în comparație cu pacienți cu funcție hepatică normală (n = 555; BT și AST ≤ LSVN). Nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul retifanlimabului. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 1; BT între de 1,5 și de 3,0 ori LSVN și orice valoare a AST). Retifanlimabul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (BT între de 3,0 și de 10 ori LSVN și orice valoare a AST).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate aspecte cu semnificație toxicologică la maimuțe în studii cu durată de până la 13 săptămâni la expuneri suficient de mari comparativ cu expunerea clinică la doza recomandată de 500 mg retifanlimab o dată la 4 săptămâni.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen sau genotoxic al retifanlimabului.

Nu au fost efectuate studii cu retifanlimab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale. O funcție centrală a căii PD-1/PD-L1 este aceea de a conserva sarcina, menținând toleranța imună maternă față de făt. La modelele murine de gestație s-a demonstrat că blocarea semnalelor PD-L1 perturbă toleranța față de făt și duce la o creștere a pierderii fetale; prin urmare, riscurile posibile ale administrării de retifanlimab în timpul sarcinii includ rate crescute de avort sau deces fetal tardiv. După cum s-a raportat în literatura de specialitate, nu au existat malformații asociate blocării semnalelor PD-1/PD-L1 la puii acestor animale; cu toate acestea, au survenit tulburări mediate imun la șoarecii knockout PD-1 și PD-L1. Pe baza mecanismului său de acțiune, expunerea fetală la retifanlimab poate crește riscul de apariție a unor tulburări mediate imun sau de modificare a răspunsului imun normal.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat (pentru ajustarea pH-ului) (E262)

Acid acetic glacial (E260)

Sucroză

Polisorbat 80 (E433)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și/sau solvenți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Prin aceeași linie de perfuzie nu trebuie administrate concomitent alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

2 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C și pentru 8 ore la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, exceptând situația în care diluarea a avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, închis cu dop din cauciuc clorobutitic acoperit cu FluroTec, sigiliu din aluminiu și capac fără filet detașabil din plastic, conținând 20 ml de concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare și administrare

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru prezența de particule și modificări de culoare. Retifanlimabul este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile. Flaconul trebuie eliminat dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau se observă particule vizibile.
- A nu se agita flaconul.
- A se extrage 20 ml (500 mg) de retifanlimab concentrat din flacon și a se transfera într-o pungă de perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală între 1,4 mg/ml și 10 mg/ml. A se utiliza pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) și ftalat de di-2-etilhexil (DEHP), copolimer de poliolefină, poliolefină cu poliamidă sau etilen-acetat de vinil.
- A se amesteca soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita punga de perfuzie.
- Din punct de vedere microbiologic, după ce a fost preparată, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată:
 - Pentru 8 ore la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C) (inclusiv timpul de administrare a perfuziei).
SAU
 - Pentru 24 ore la frigider (între 2 °C și 8 °C). Dacă este ținută la frigider, lăsați soluția diluată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Soluția diluată trebuie administrată în interval de 4 ore (inclusiv timpul de administrare a perfuziei) după ce a fost scoasă din frigider. A nu se congela.
- Soluția diluată trebuie aruncată dacă prezintă modificări de culoare sau conține particule străine, altele decât urme de particule translucide până la albe.
- Soluția de retifanlimab trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 30 minute utilizând un filtru în linie sau suplimentar, cu dimensiunea de la 0,2 microni la 5 microni sau un

filtru în linie sau suplimentar tip rețea cu dimensiunea de 15 microni, steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, din polietersulfonă, fluorură de poliviniliden sau acetat de celuloză.

- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.

Eliminare

- Retifanlimabul este indicat unei singure utilizări; orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1800/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea ZYNYZ în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului

educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuție și oricăror altor aspecte ale programului.

Scopul programului educațional este de a reduce la minim riscul de reacții adverse mediate imun și de a optimiza raportul beneficiu-risc al ZYNYZ. Scopul acestui instrument este de a asigura faptul că informațiile privind tratamentul pacientului cu ZYNYZ și riscurile importante ale acestuia de reacții adverse mediate imun se află permanent asupra pacientului și, dacă este cazul, ajung la profesioniștii din domeniul sănătății. Informațiile din cardul pacientului se concentrează pe semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate imun și pe cele mai bune măsuri care trebuie luate de pacient și de profesionistul din domeniul sănătății.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care se comercializează ZYNYZ, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se anticipează că vor prescrie ZYNYZ au acces la următoarele materiale educaționale sau primesc aceste materiale:

- Prospectul
- Cardul pacientului

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Un mesaj pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în caz de urgență, prin care aceștia sunt avertizați că pacientul utilizează ZYNYZ.
- Faptul că tratamentul cu ZYNYZ poate crește riscul de reacții adverse mediate imun
- Semnele și simptomele unei probleme de siguranță și când trebuie consultat un profesionist din domeniul sănătății
- Datele de contact ale medicului care a prescris ZYNYZ

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYNYZ 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
retifanlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 20 ml concentrat conține retifanlimab 500 mg (25 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E262, E260, sucroză, E433, apă pentru preparate injectabile
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
500 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1800/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZYNYZ 500 mg concentrat steril
retifanlimab
Administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ZYNYZ 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă retifanlimab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi un card al pacientului. Asigurați-vă că aveți acest card asupra dumneavoastră în timp ce urmați tratament cu ZYNYZ.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ZYNYZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ZYNYZ
3. Cum se administrează ZYNYZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZYNYZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZYNYZ și pentru ce se utilizează

ZYNYZ conține substanța activă retifanlimab, un anticorp monoclonal (o proteină care recunoaște o substanță țintă specifică din corp și se atașează de aceasta). ZYNYZ ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte cu cancerul.

ZYNYZ se utilizează la adulți pentru tratamentul **carcinomului cu celule Merkel**, un tip rar de **cancer de piele**. Se administrează atunci când cancerul s-a răspândit sau a revenit și nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală sau radiații.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ZYNYZ

Nu trebuie să vi se administreze ZYNYZ

- dacă sunteți alergic la retifanlimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze ZYNYZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți o boală în care sistemul imunitar al organismului își atacă propriile celule
- dacă ați avut un transplant de organ solid sau un transplant de măduvă osoasă (celule stem) în care au fost utilizate celule stem de la un donator
- dacă aveți probleme pulmonare sau de respirație
- dacă aveți probleme la ficat sau la rinichi
- dacă aveți diabet zaharat

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului sau dacă simptomele se agravează:

- **inflamație a plămânilor** (pneumonită), manifestată de exemplu prin dificultăți de respirație, durere în piept sau tuse nou apărută sau agravată.
- **inflamație a intestinului** (colită), manifestată de exemplu prin diaree frecventă, însoțită adesea de sânge și/sau mucus, mai multe scaune decât în mod obișnuit, scaune cu sânge, negre sau de culoarea gudronului și durere abdominală severă sau sensibilitate.
- **inflamație a ficatului**. Simptomele includ greață sau vărsături persistente, pierderea apetitului alimentar, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenire a albului ochilor și/sau a pielii, urină de culoare închisă, sângerare sau învinețire cu mai multă ușurință decât în mod normal.
- **probleme hormonale** (incluzând glandele hipofiză, tiroidă și suprarenale) care pot afecta modul în care funcționează aceste glande. Simptomele includ bătăi rapide ale inimii, amețelă, leșin, oboseală extremă, dureri de cap persistente sau neobișnuite, modificări ale greutății corporale, căderea părului, senzație de frig sau constipație.
- **diabet zaharat de tip 1 sau cetoacidoză diabetică**. Simptomele diabetului zaharat includ senzație mai puternică de foame sau de sete decât de obicei, urinare frecventă, scădere în greutate, senzație de oboseală sau de rău. Simptomele cetoacidozei diabetice includ dificultate de a gândi clar, somnolență, durere de stomac, respirație rapidă și profundă, respirație cu miros dulce sau de fructe, gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau al transpirației.
- **inflamație a rinichilor**. Simptomele includ scăderea volumului de urină, urină cu spumă, sânge sau urme de sânge în urină, care îi pot schimba culoarea, umflarea gleznelor sau pierderea apetitului alimentar.
- **probleme de piele** care pot duce la o reacție severă pe piele, cunoscută sub denumirea de necroză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson. Simptomele includ erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, gâtului sau zonei genitale.
- **inflamație în alte părți ale corpului** de exemplu a ochilor (modificări de vedere), articulațiilor, mușchilor, nervilor, pancreasului (simptomele includ durere abdominală, greață sau vărsături) sau a mușchiului inimii.
- **reacții asociate perfuziei**, de exemplu frisoane, tremurat, rigiditate, febră, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele, înroșirea sau umflarea feței, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, senzație de amețelă sau leșin.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele menționate mai sus în timpul tratamentului, nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente. Este posibil ca medicul dumneavoastră:

- să vă dea alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a reduce simptomele,
- să vă monitorizeze,
- să nu vă administreze următoarea doză de ZYNYZ,
- să vă oprească tratamentul sau
- să vă încetinească sau să vă oprească perfuzia, în funcție de severitatea reacției, dacă aveți o reacție asociată perfuziei atunci când vi se administrează ZYNYZ.

Vă rugăm să rețineți că simptomele menționate mai sus sunt **uneori întârziate** și pot surveni la săptămâni sau luni după ultima doză.

Complicațiile rejektului de transplant de organ solid, incluzând boala grefă contra gazdă, la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant de măduvă osoasă (celule stem) care a utilizat celule stem de la donatori, pot duce la deces. Acestea pot surveni dacă vi s-a efectuat un transplant înainte sau după tratamentul cu ZYNYZ. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a identifica aceste complicații.

Copii și adolescenți

ZYNYZ nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la acest grup de pacienți.

ZYNYZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este valabil în special pentru medicamentele care suprimă sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, și care pot afecta efectul ZYNYZ. Atunci când sunteți tratat cu ZYNYZ, medicul dumneavoastră vă poate prescrie corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse pe care le puteți prezenta în timpul tratamentului. Acest lucru nu va influența efectul tratamentului.

Contracepția

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de ZYNYZ.

Sarcina

Nu trebuie să vi se administreze ZYNYZ dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră recomandă în mod specific acest lucru. ZYNYZ poate avea efecte dăunătoare asupra fătului sau poate cauza decesul acestuia. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ZYNYZ trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ZYNYZ poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje înainte de a vă simți mai bine.

ZYNYZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte să vi se administreze ZYNYZ, acesta se amestecă cu o soluție care poate conține sodiu. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu aport redus de sare.

3. Cum se administrează ZYNYZ

ZYNYZ vi se va administra în spital sau la clinică medicală, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Doza recomandată de ZYNYZ este de 500 mg o dată la 4 săptămâni.

Medicul dumneavoastră vă va administra ZYNYZ prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) care va dura aproximativ 30 minute.

Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea ZYNYZ

Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament. Contactați imediat medicul sau spitalul pentru a efectua o reprogramare.

Dacă încetează administrarea ZYNYZ

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu ZYNYZ fără acordul medicului dumneavoastră.

Cardul pacientului

În cardul pacientului pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră se găsesc informații importante din acest prospect. Este important să păstrați acest card al pacientului și să-l arătați partenerului sau aparținătorilor dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ZYNYZ poate avea reacții adverse grave, care uneori pot presupune un risc vital și pot duce la deces. Aceste reacții adverse pot surveni în orice moment în timpul tratamentului sau chiar și după finalizarea tratamentului. Este posibil să prezentați mai multe reacții adverse în același timp (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” pentru simptome).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele **reacții adverse grave**:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamație a plămânilor (*pneumonită*)
- inflamație a intestinului (*colită*)
- inflamație a ficatului (*hepatită*)
- leziune la nivelul celulelor din ficat (*leziune hepatocelulară*)
- deteriorare bruscă a rinichilor (*insuficiență renală acută*)
- insuficiență la nivelul rinichilor (*insuficiență renală*)
- reacții asociate perfuziei, care pot cauza simptome cum sunt frisoane, tremurat sau febră, mâncărimi sau erupție trecătoare pe piele, înroșirea sau umflarea feței, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, senzație de amețeală sau greață.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- inflamație a glandei hipofize care se află la baza creierului (*hipofizită*)
- prezența acidului în sânge, cauzată de diabetul zaharat (cetoacidoză diabetică)
- deteriorare a nervilor care cauzează amorțeală și slăbiciune (polineuropatie)
- nerv comprimat din cauza deteriorării rădăcinii unora sau mai multor nervi la nivelul coloanei vertebrale (*radiculopatie*)
- deteriorare a nervilor la nivelul laringelui, care sunt utilizați pentru respirație, înghițire și vorbire (*paralizie a corzilor vocale*)
- inflamație a ochilor (*uveită*)
- inflamație a corneei sau a țesutului transparent din fața ochiului (*keratită*)
- inflamație a învelișului inimii, care cauzează adesea o durere ascuțită în piept (*pericardită*)
- inflamație a mușchiului inimii (*miocardită*)
- inflamație a pancreasului (*pancreatită*)

Alte reacții adverse pot surveni cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de globule roșii în sânge (anemie)
- scăderea apetitului alimentar
- diaree
- greață
- constipație
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi pe piele (*prurit*)
- durere articulară (*artralgie*)

- oboseală (*fatigabilitate*)
- febră (*pirexie*)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- glanda tiroidă hipoactivă (*hipotiroidie*)
- glanda tiroidă hiperactivă (*hipertiroidie*)
- senzație anormală, de exemplu furnicături sau amorțire a mâinilor sau labelor picioarelor (parestezie)
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge, incluzând alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza
- valori crescute ale bilirubinei în sânge
- valori crescute ale creatininei în sânge
- valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană în sânge
- valori crescute ale amilazei, o enzimă care descompune amidonul
- valori crescute ale lipazei, o enzimă care descompune grăsimile

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- secreție scăzută a hormonilor produși de glandele suprarenale (insuficiență suprarenală)
- inflamație a glandei tiroide (*tiroidită*)
- inflamație a căilor biliare (*colangită*)
- niveluri crescute ale bilirubinei în sânge, care determină îngălbenirea albului ochilor și a pielii (*hiperbilirubinemie*)
- inflamație a articulațiilor (*artrită*)
- inflamație a mușchilor (*miozită*)
- inflamație a țesutului dintre mușchi și piele, care poate cauza umflarea pielii (fasciită eozinofilică)
- inflamație a mușchilor, care cauzează durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)
- valori scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZYNYZ

ZYNYZ vi se va administra într-un spital sau o clinică și profesioniștii din domeniul sănătății vor fi responsabili cu condițiile de păstrare sa.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După preparare, perfuzia poate fi păstrată timp de până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C sau timp de 8 ore la temperaturi cuprinse între 20 °C și 25 °C, din momentul preparării și până la finalul perfuziei.

Nu păstrați nicio cantitate neutilizată de medicament pentru a o reutiliza. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZYNYZ

- Substanța activă este retifanlimab.
Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține retifanlimab 25 mg.
Un flacon de 20 ml de concentrat conține retifanlimab 500 mg.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu trihidrat (E262), acid acetic glacial (E260), sucroză, polisorbitat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „ZYNYZ conține sodiu”.

Cum arată ZYNYZ și conținutul ambalajului

ZYNYZ este un concentrat pentru soluție perfuzabilă transparent până la ușor opalescent, incolor până la galben pal (concentrat steril).

Este disponibil într-un ambalaj conținând 1 flacon din sticlă cu 20 ml de concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Preparare și administrare

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru depistarea eventualelor particule și modificări de culoare. Retifanlimabul este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile. Flaconul trebuie aruncat dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau se observă particule vizibile.
- Nu agitați flaconul.
- Extrageți 20 ml (500 mg) de retifanlimab concentrat din flacon și transferați într-o pungă de perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală între 1,4 mg/ml și 10 mg/ml. Utilizați pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) și ftalat de di-2-etilhexil (DEHP), copolimer de poliolefină, poliolefină cu poliamidă sau etilen-acetat de vinil.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați punga de perfuzie.
- Din punct de vedere microbiologic, după ce a fost preparată, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată:
 - Pentru 8 ore la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C) (inclusiv timpul de administrare a perfuziei).SAU

- Pentru 24 ore la frigider (între 2 °C și 8 °C). Dacă este ținută la frigider, lăsați soluția diluată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Soluția diluată trebuie administrată în interval de 4 ore (inclusiv timpul de administrare a perfuziei) după ce a fost scoasă din frigider. A nu se congela.
- Soluția diluată trebuie aruncată dacă prezintă modificări de culoare sau conține particule străine, altele decât urme de particule translucide până la albe.
- Soluția de retifanlimab trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 30 minute utilizând un filtru în linie sau suplimentar, cu dimensiunea de la 0,2 microni la 5 microni sau un filtru în linie sau suplimentar tip rețea cu dimensiunea de 15 microni, steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine, din polietersulfonă, fluorură de poliviniliden sau acetat de celuloză.
- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.

Eliminare

- Retifanlimabul este destinat unei singure utilizări; orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.