

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYNYZ 500 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 20 ml de concentrado contiene 500 mg de retifanlimab.

Cada mililitro de concentrado contiene 25 mg de retifanlimab.

Retifanlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) producido en cultivos en suspensión de células de ovario de hámster chino con tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, con pH de 5,1 y una osmolalidad de entre 275 y 355 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZYNYZ en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico o localmente avanzado recurrente que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada es 500 mg de retifanlimab cada 4 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento debe continuarse hasta que se observe progresión tumoral o una toxicidad inaceptable durante un máximo de 2 años.

Ajustes de dosis

No está indicado el aumento o la reducción de la dosis de retifanlimab.

Las modificaciones de la dosis recomendadas para tratar las reacciones adversas inmunomediadas se indican en la Tabla 1 (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendadas

Reacción adversa	Gravedad^a	Modificación de la dosis
Neumonitis	Grado 2	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de manera permanente.
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.
	Grado 3 recurrente o 4	Interrumpir de manera permanente.
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado O Bilirrubina total elevada	Grado 3 con AST o ALT >3 y $\leq 8 \times \text{LSN}$ O bilirrubina total >1,5 y $\leq 3 \times \text{LSN}$	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1. Interrumpir de manera permanente si no se soluciona en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides o si la dosis de prednisona no se puede reducir por debajo de los 10 mg/día (o equivalente) en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides.
	Grado 4 con AST o ALT > 8 O bilirrubina total >3×LSN	Interrumpir de manera permanente.
Hepatitis con afectación tumoral del hígado O Bilirrubina total elevada	Grado 3 con AST o ALT >5 y $\leq 10 \times \text{LSN}$ O bilirrubina total >1,5 y <3×LSN	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1. Interrumpir de manera permanente si no se soluciona en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides o si la dosis de prednisona no se puede reducir por debajo de los 10 mg/día (o equivalente) en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides.
	Grado 4 con AST o ALT >10xLSN O bilirrubina total >3×LSN	Interrumpir de manera permanente.

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
<p>Endocrinopatías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia suprarrenal • Hipotiroidismo • Hipertiroidismo • Diabetes de tipo 1 • Hiperglucemia • Hipofisitis 	Insuficiencia suprarrenal de grado 2	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1 o se hayan estabilizado desde el punto de vista clínico.
	Insuficiencia suprarrenal de grado 3 o 4	<p>Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.</p> <p>Interrumpir de manera permanente si no se soluciona en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides o si la dosis de prednisona no se puede reducir por debajo de los 10 mg/día (o equivalente) en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides.</p>
	Hipotiroidismo de grado 3 o 4	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1 o se hayan estabilizado desde el punto de vista clínico.
	Hipertiroidismo de grado 3 o 4	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1 o se hayan estabilizado desde el punto de vista clínico.
	Diabetes de tipo 1 de grado 3 o 4 (o hiperglucemia)	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1 o se hayan estabilizado desde el punto de vista clínico.
	Hipofisitis de grado 2 (asintomática)	<p>Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.</p> <p>Se puede reiniciar el tratamiento una vez controladas las reacciones adversas mediante tratamiento de reposición hormonal.</p>
	Hipofisitis de grado 2 (sintomática; p. ej., cefalea, trastornos visuales)	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
		Se puede reiniciar el tratamiento una vez controladas las reacciones adversas mediante tratamiento de reposición hormonal, ante indicación y tras finalizar la disminución progresiva de la dosis de esteroides.
	Hipofisitis de grado 3 o 4 (sintomática)	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1. Interrumpir de manera permanente si no se soluciona en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides o si la dosis de prednisona no se puede reducir por debajo de los 10 mg/día (o equivalente) en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con esteroides.
Nefritis con insuficiencia renal	Grado 2, creatinina en sangre elevada	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.
	Grado 3 o 4, creatinina en sangre elevada	Interrumpir de manera permanente. ^b
Reacciones cutáneas	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o de necrólisis epidérmica tóxica (NET) Persistente, de grado 2 (≥ 2 semanas)	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.
	Grado 4 o confirmación de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o de necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Interrumpir de manera permanente.
Miocarditis	Confirmada, de grado 2, 3 o 4	Interrumpir de manera permanente.
Otras reacciones adversas inmunomediadas (incluidas miositis, encefalitis, neuropatía desmielinizante, síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, uveítis, cetoacidosis diabética y artralgia)	Grado 3	Suspender el tratamiento hasta que la gravedad de las reacciones adversas sea de grado 0-1.
	Grado 4	Interrumpir de manera permanente.

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Reacciones adversas inmunomediadas persistentes de grado 2 o 3 (excepto endocrinopatías)	Grado 2 o 3 (\geq 12 semanas tras la última dosis) Recurrente, de grado 3 o 4 Neumonitis recurrente de grado 2	Interrumpir de manera permanente.
Reacciones asociadas a la perfusión	Grado 1	Detener o reducir la velocidad de la perfusión.
	Grado 2	Primera ocurrencia: detener la perfusión y reanudar al 50% de la velocidad original si los síntomas desaparecen en 1 hora. Sigüientes ocurrencias: Interrumpir de manera permanente tras aplicar la profilaxis recomendada.
	Grado 3	Interrumpir de manera permanente. Ante una respuesta rápida al tratamiento sintomático o a una breve pausa de la perfusión, no es necesario interrumpir de manera permanente el tratamiento con retifanlimab.
	Grado 4	Interrumpir de manera permanente.

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; SSJ = síndrome de Stevens-Johnson; NET = necrólisis epidérmica tóxica.

^a Toxicidad calificada según la versión 5 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

^b Interrumpir de manera permanente únicamente si el tratamiento con retifanlimab está directamente implicado en la toxicidad renal.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los médicos que prescriban ZYNYZ deberán estar familiarizados con la tarjeta de información para el paciente e informar al paciente de su existencia, ya que en ella se recogen las acciones que debe realizar el paciente si presenta cualquiera de los síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas. Se proporcionará una tarjeta de paciente a cada paciente que esté en tratamiento con retifanlimab.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes \geq 65 años (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles suficientes de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<$ 30 ml/min) ni existen datos de pacientes con insuficiencia renal terminal, por lo que no se puede recomendar una dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos disponibles suficientes de pacientes con insuficiencia hepática moderada ni existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se puede recomendar una dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de retifanlimab en niños y adolescentes menores de 18 años con carcinoma de células de Merkel no es apropiado.

Forma de administración

ZYNYZ se administra por vía intravenosa. Se debe diluir y administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

ZYNYZ no se debe administrar ni en forma de inyección intravenosa lenta ni en bolo intravenoso.

ZYNYZ solo se puede administrar mediante una vía intravenosa que contenga un filtro agregado o conectado en línea de 15 µm de malla o de entre 0,2 y 5 µm de acetato de celulosa, fluoruro de polivinilideno o polietersulfona estéril, apirógeno y de baja unión a las proteínas. No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas inmunomediadas

Los pacientes en tratamiento con retifanlimab pueden sufrir reacciones adversas inmunomediadas, que pueden resultar graves o mortales. Además, las reacciones adversas inmunomediadas pueden afectar a cualquier órgano o tejido, así como a más de un aparato y sistema a la vez. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas suelen aparecer durante el tratamiento, los síntomas también pueden manifestarse una vez interrumpido. Las reacciones adversas inmunomediadas que se enumeran en esta sección no incluyen todas las reacciones posibles.

Para garantizar un uso adecuado de retifanlimab, es fundamental identificar y tratar de manera inmediata las reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de síntomas y signos de reacciones adversas inmunomediadas. Deberá evaluarse un análisis bioquímico de la sangre, incluidos un hepatograma y un perfil tiroideo, tanto al inicio del tratamiento como, de forma periódica, durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada, además de una interconsulta con un especialista, para confirmar la etiología o descartar otras causas.

De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, el tratamiento con retifanlimab se debe suspender o interrumpir de manera permanente y se deben administrar corticosteroides (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) u otro tratamiento adecuado. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes (ver Tabla 1).

Neumonitis inmunomediada

Se ha notificado neumonitis inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Ante la sospecha de neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se debe modificar el tratamiento con retifanlimab de los pacientes, además de iniciar un tratamiento con corticoesteroides (ver Tabla 1).

Colitis inmunomediada

Se ha notificado colitis inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis, además de modificar el tratamiento con retifanlimab e iniciar un tratamiento con corticoesteroides y agentes antidiarreicos (ver Tabla 1).

Hepatitis inmunomediada

Se ha notificado hepatitis inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de resultados anómalos en hepatograma al comienzo del tratamiento y periódicamente durante este, según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica, además de modificar el tratamiento con retifanlimab e iniciar un tratamiento con corticoesteroides (ver Tabla 1). En los casos de hepatitis de Grado 1, se debe incrementar la vigilancia de los análisis bioquímicos del hígado a dos veces por semana hasta que los resultados vuelvan a los valores de referencia.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se han notificado endocrinopatías inmunomediadas en pacientes en tratamiento con retifanlimab, tales como hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y cetoacidosis diabética (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de resultados anómalos en perfil tiroideo al comienzo del tratamiento y periódicamente durante este, así como en cuanto al cortisol, según esté indicado de acuerdo con los síntomas o con un descenso de los niveles de la hormona estimulante del tiroides.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluidos los casos de tiroiditis) inmunomediados en pacientes en tratamiento con retifanlimab. Para tratar los casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluidos los casos de tiroiditis) inmunomediados se debe modificar el tratamiento con retifanlimab según las recomendaciones recogidas en la Tabla 1.

Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis, además de modificar el tratamiento con retifanlimab e iniciar un tratamiento de reposición hormonal y corticoesteroides, según esté indicado clínicamente (ver Tabla 1).

Insuficiencia suprarrenal

Se ha notificado insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, además de iniciar un tratamiento de reposición hormonal y corticoesteroides, según esté indicado clínicamente (ver Tabla 1).

Diabetes mellitus de tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1 (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar hiperglucemia y signos y síntomas de diabetes, según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica y tratarse con anti-hiperglucemiantes orales o insulina, además de modificar el tratamiento con retifanlimab (ver Tabla 1).

Nefritis inmunomediada

Se ha notificado nefritis inmunomediada en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de cambios en la función renal, además de modificar el tratamiento con retifanlimab e iniciar un tratamiento con corticoesteroides (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas inmunomediadas

Se han notificado reacciones cutáneas inmunomediadas, como necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes en tratamiento con retifanlimab (ver sección 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones cutáneas. Las reacciones cutáneas inmunomediadas se deben tratar según las recomendaciones recogidas en la Tabla 1.

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de retifanlimab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros inhibidores de punto de control.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En ensayos clínicos se han notificado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas en pacientes en tratamiento con retifanlimab: uveítis, artritis, miositis, neuropatía desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré), pancreatitis y miocarditis (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones adversas inmunomediadas, además de modificar el tratamiento con retifanlimab, según se describe en la sección 4.2).

Reacciones asociadas a la perfusión

Retifanlimab, al igual que cualquier otra proteína terapéutica, puede causar reacciones asociadas a la perfusión que, en algunos casos, pueden ser graves. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones asociadas a la perfusión. Se debe suspender el tratamiento con retifanlimab, reducir la velocidad de la perfusión o interrumpir de manera permanente según la gravedad de la reacción y la respuesta obtenida al tratamiento (ver sección 4.2). Se puede valorar la medicación previa con antipiréticos o antihistamínicos en aquellos pacientes que hayan tenido reacciones previas clínicamente significativas a la perfusión de proteínas terapéuticas (ver sección 4.8).

Reacciones adversas relacionadas con los trasplantes

Rechazo de trasplantes de órganos sólidos

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con retifanlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con retifanlimab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Se pueden notificar complicaciones graves o mortales en pacientes que se sometan a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) antes o después del tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Entre las complicaciones relacionadas con el trasplante se incluyen la enfermedad injerto contra huésped (EICH) hiper aguda, EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva hepática tras acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere tratamiento con esteroides (sin causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden producirse a pesar de administrar un tratamiento intermedio entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el TPH alogénico. Se debe llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para identificar la aparición de complicaciones relacionadas con el trasplante y podría ser necesaria una intervención inmediata. Se debe valorar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1 antes o después del TPH alogénico.

Pacientes excluidos del programa clínico

Se excluyeron del programa clínico los pacientes con las siguientes características: estado funcional inicial del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) ≥ 2 ; metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central; inmunoterapia anterior o enfermedad autoinmunitaria que requirió tratamiento generalizado con agentes inmunosupresores; antecedentes de otros tipos de cáncer en los últimos 3 años; trasplante de órganos o infección activa por el virus de la hepatitis. También se excluyeron pacientes con infección no controlada por el virus del VIH (valor de CD4+ < 300 células/ μ l, concentración vírica detectable o no estar en tratamiento antirretrovírico de gran actividad).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con retifanlimab. Como retifanlimab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con retifanlimab, salvo por dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente) debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de retifanlimab. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con retifanlimab para tratar las reacciones adversas inmunomediadas (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se prevé que retifanlimab sea el fármaco objeto o causante de las interacciones medicamento-medamento con transportadores de fármacos o enzimas CYP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con retifanlimab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de retifanlimab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de retifanlimab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con retifanlimab. Los estudios realizados en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede conducir a un aumento del riesgo de rechazo inmunomediado del feto en desarrollo, con la consiguiente pérdida fetal. Por lo tanto, de acuerdo a su mecanismo de acción, retifanlimab puede causar daño fetal si se administra durante el embarazo. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas IgG4 atraviesan la placenta; por lo tanto, retifanlimab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar ZYNYZ durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si retifanlimab se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de retifanlimab en la leche de animales.

Dado que se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el parto, y que disminuyen a concentraciones más bajas poco después, no se puede excluir el riesgo en lactantes durante este breve periodo. Durante este periodo específico, se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento con retifanlimab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Más adelante, y si fuera clínicamente necesario, retifanlimab podría utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de retifanlimab sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de reproducción animal para evaluar el efecto de retifanlimab sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZYNYZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a las posibles reacciones adversas, como el cansancio (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que retifanlimab no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Retifanlimab se asocia a reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de estas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras iniciar el tratamiento médico adecuado o suspender definitivamente el tratamiento con retifanlimab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” a continuación).

Las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado son cansancio (35,4%), exantema (18,8%), diarrea (18,6%), anemia (16,2%), prurito (15,9%), artralgia (13,3%), estreñimiento (13,3%), náuseas (13,3%), fiebre (13,1%) y disminución del apetito (12,6%). En el 11,7% de los pacientes se notificaron reacciones adversas graves (la mayoría de ellas fueron reacciones adversas inmunomediadas).

El tratamiento con ZYNYZ se interrumpió de manera permanente por las reacciones adversas notificadas en el 8% de los pacientes (la mayoría de ellas fueron reacciones adversas inmunomediadas).

Tabla de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de retifanlimab en 452 pacientes con tumor sólido avanzado a los que se administró la dosis recomendada de 500 mg cada cuatro semanas, incluidos 107 pacientes con CCM metastásico o recurrente y localmente avanzado. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,4 meses (rango: de 1 día a 27 meses). Las frecuencias incluidas a continuación se basan en todas las reacciones adversas de medicamentos notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad del investigador.

Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de incidencia.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con retifanlimab (N = 452)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de todos los grados	Frecuencia de los grados 3-4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Anemia ^a	Frecuentes Anemia ^a
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo Hipertiroidismo Poco frecuentes Insuficiencia suprarrenal Tiroiditis ^b Hipofisitis Diabetes mellitus tipo 1 ^c	Poco frecuentes Insuficiencia suprarrenal Hipofisitis Diabetes mellitus tipo 1 ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Parestesia Poco frecuentes Polineuropatía ^d Radiculopatía Parálisis de las cuerdas vocales	Poco frecuentes Polineuropatía ^d Radiculopatía
Trastornos oculares	Poco frecuentes Uveítis ^e Queratitis	Poco frecuentes Uveítis ^e
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes Pericarditis Miocarditis	Poco frecuentes Miocarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Neumonitis ^f	Poco frecuentes Neumonitis ^f
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Colitis ^g Poco frecuentes Pancreatitis	Poco frecuentes Diarrea Pancreatitis Colitis ^g
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Lesión hepatocelular Hepatitis ^h Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia Colangitis	Poco frecuentes Hepatitis ^h Lesión hepatocelular Colangitis Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantema ⁱ Prurito	Frecuentes Exantema ⁱ

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de todos los grados	Frecuencia de los grados 3-4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Artralgia Poco frecuentes Artritis ^j Miositis Fascitis eosinofílica Polimialgia reumática	Poco frecuentes Artralgia Artritis ^j Miositis Fascitis eosinofílica
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Lesión renal aguda Insuficiencia renal Poco frecuentes Nefritis tubulointersticial	Poco frecuentes Lesión renal aguda Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio ^k Fiebre	Frecuentes Cansancio ^k Poco frecuentes Fiebre
Exploraciones complementarias	Frecuentes Transaminasas elevadas ^l Creatinina elevada en sangre Amilasa elevada Lipasa elevada Bilirrubina elevada en sangre Hormona estimulante del tiroides elevada en sangre Poco frecuentes Hormona estimulante del tiroides disminuida en sangre	Frecuentes Transaminasas elevadas ^l Poco frecuentes Bilirrubina elevada en sangre Lipasa elevada Creatinina elevada en sangre Amilasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Reacciones asociadas a la perfusión ^m	Poco frecuentes Reacciones asociadas a la perfusión ^m

^a Incluye anemia, anemia ferropénica, anemia por neoplasia maligna y anemia por hipovitaminosis B₁₂

^b Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmunitaria

^c Incluye cetoacidosis diabética

^d Incluye polineuropatía y polineuropatía desmielinizante

^e Incluye uveítis e iritis

^f Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada e infiltración pulmonar

^g Incluye colitis y enterocolitis inmunomediada

^h Incluye hepatitis y hepatitis autoinmunitaria

ⁱ Incluye exantema, exantema maculopapuloso, exantema eritematoso, exantema pruriginoso, dermatitis, psoriasis, exantema maculoso, exantema papuloso, queratosis liquenoide, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, eritrodisestesia palmoplantar, necrólisis epidérmica tóxica y erupción cutánea tóxica

^j Incluye artritis y poliartitis

^k Incluye astenia y cansancio

^l Incluye transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada

^m Incluye hipersensibilidad al fármaco y reacción asociadas a la perfusión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas seleccionadas que se describen a continuación se basan en la seguridad del retifanlimab administrado a una población de seguridad agrupada de 452 pacientes con tumor sólido

avanzado, incluidos aquellos con CCM metastásico o recurrente y localmente avanzado. Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.2.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3,1% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 1,3% de los pacientes con neumonitis de grado 2, el 0,9% de los pacientes con neumonitis de grado 3 y el 0,2% con neumonitis de grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 100 días (rango: de 43 a 673 días). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 0,2% de los pacientes. El 71,4% de los pacientes con neumonitis recibió un tratamiento generalizado con corticoesteroides. La neumonitis se resolvió en el 78,6% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 37 días (rango: de 9 a 104 días).

Colitis inmunomediada

Se produjo colitis inmunomediada en el 2,7% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 1,1% de los pacientes con colitis de grado 2, el 0,4% de los pacientes con colitis de grado 3 y el 0,2% con colitis de grado 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la colitis fue de 165,5 días (rango: de 11 a 749 días). La colitis condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 0,9% de los pacientes. El 75% de los pacientes con colitis recibió un tratamiento generalizado con corticoesteroides y el 8,3% recibió tratamiento con otro tipo de inmunosupresor (infiximab). La colitis se resolvió en el 66,7% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 83,5 días (rango: de 15 a 675 días).

Nefritis inmunomediada

Se produjo nefritis inmunomediada en el 2% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 0,4% de los pacientes con nefritis de grado 2, el 1,1% de los pacientes con nefritis de grado 3 y el 0,4% con nefritis de grado 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 176 días (rango: de 15 a 515 días). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 1,1% de los pacientes. El 66,7% de los pacientes con nefritis recibió un tratamiento generalizado con corticoesteroides. La nefritis se resolvió en el 44,4% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 22,5 días (rango: de 9 a 136 días).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo hipotiroidismo en el 10,2% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 4,9% de los pacientes con hipotiroidismo de grado 2. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 88 días (rango: de 1 a 505 días). Ninguno de los casos condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab. El hipotiroidismo se resolvió en el 32,6% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 56 días (rango: de 2 a 224 días).

Se produjo hipertiroidismo en el 5,8% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 2,7% de los pacientes con hipertiroidismo de grado 2. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 55,5 días (rango: de 8 a 575 días). Ninguno de los casos condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab. El hipertiroidismo se resolvió en el 61,5% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 74 días (rango: de 15 a 295 días).

Se produjo hipofisitis en el 0,7% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 0,4% de los pacientes con hipofisitis de grado 2 y el 0,2% con hipofisitis de grado 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 308 días (rango: de 266 a 377 días). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 0,2% de los pacientes. La hipofisitis se resolvió en el 33,3% de los pacientes con un tiempo hasta la resolución de 6 días.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0,9% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 0,4% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal de grado 2 y el 0,4% con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 220,5 días (rango: de 146 a 275 días). Ninguno de los casos condujo a la suspensión definitiva de

retifanlimab. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 25% de los pacientes con un tiempo hasta la resolución de 12 días.

Se produjo diabetes de tipo 1 en forma de cetoacidosis diabética (grado 3) en el 0,2% de los pacientes que recibieron retifanlimab. El tiempo hasta la aparición de cetoacidosis diabética fue de 284 días. Ninguno de los casos condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab y se resolvieron a los 6 días.

Hepatitis inmunomediada

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 3,5% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 0,9% de los pacientes con hepatitis de grado 2, el 2,4% de los pacientes con hepatitis de grado 3 y el 0,2% con hepatitis de grado 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 70,5 días (rango: de 8 a 580 días). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 1,5% de los pacientes. El 81,3% de los pacientes con hepatitis recibió un tratamiento generalizado con corticoesteroides y el 6,3% recibió tratamiento con otro tipo de inmunosupresor (micofenolato mofetil). La hepatitis se resolvió en el 56,3% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 22 días (rango: de 6 a 104 días).

Reacciones cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones cutáneas inmunomediadas en el 9,5% de los pacientes que recibieron retifanlimab, incluido el 8% de los pacientes con reacciones cutáneas de grado 2, el 1,1% de los pacientes con reacciones cutáneas de grado 3 y el 0,2% con reacciones cutáneas de grado 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas fue de 86 días (rango: de 2 a 589 días). Las reacciones cutáneas condujeron a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 0,7% de los pacientes. El 32,6% de los pacientes con reacciones cutáneas recibió un tratamiento generalizado con corticoesteroides. Las reacciones cutáneas se resolvieron en el 72,1% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 37 días (rango: de 3 a 470 días).

Reacciones asociadas a la perfusión

Se produjeron reacciones asociadas a la perfusión en el 6,2% de los pacientes, incluido el 2,2% de los pacientes con reacciones asociadas a la perfusión de grado 2 y el 0,4% con reacciones asociadas a la perfusión de grado 3. Las reacciones asociadas a la perfusión condujeron a la suspensión definitiva de retifanlimab en el 0,4% de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la PD-1/PD-L1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada). Código ATC: L01FF10

Mecanismo de acción

Retifanlimab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une al receptor de la muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. La interacción de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar en células tumorales u otras células del microambiente tumoral, inhibe la

función de las células T, como la proliferación, la secreción de citocinas y la actividad citotóxica. Retifanlimab se une al receptor PD-1, bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 y potencia la actividad de las células T.

Efectos farmacodinámicos

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) con poca frecuencia. No se observaron evidencias de que los anticuerpos antifármaco detectados tuvieran impacto en la farmacocinética, eficacia o seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de retifanlimab en el estudio PODIUM-201, un estudio multirregional abierto de un solo grupo, que incluyó a pacientes con CCM metastásico o recurrente y localmente avanzado que no habían recibido tratamiento generalizado previo en el contexto de la enfermedad avanzada. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una enfermedad que precisara inmunosupresión, insuficiencia renal o hepática grave, cardiopatía clínicamente significativa, antecedentes de trasplante de órganos o con una puntuación de rendimiento ECOG ≥ 2 . Se incluyeron los pacientes infectados por el VIH con una concentración vírica indetectable, un valor de CD4+ ≥ 300 células/ μ l y en tratamiento antirretrovírico.

Los pacientes recibieron 500 mg de retifanlimab cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante un máximo de 2 años. La evaluación de la eficacia se realizó cada 8 semanas durante el primer año de tratamiento y, posteriormente, cada 12 semanas. La variable principal de eficacia de la tasa de respuesta objetiva confirmada y la duración de la respuesta la evaluó un comité de revisión central independiente según los criterios RECIST v1.1. Todas las respuestas persistentes fueron objeto de seguimiento durante un mínimo de 12 meses.

Se analizó la eficacia en un total de 101 pacientes. La mediana de edad de los pacientes incluidos de 71,1 años (rango: de 38 a 90 años), de los que 39 (39%) tenían 75 años o más. El 67,3% de los pacientes eran varones. Todos los pacientes, menos uno, eran de raza blanca y presentaban un estado funcional ECOG de 0 (73,3%) o 1 (26,7%). El 37% de los pacientes había recibido radioterapia previa y el 68,3% se había sometido a una intervención quirúrgica previa. El 90% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. Uno de los pacientes refería infección por VIH. La mayoría de las muestras tumorales analizadas (72,3%) mostraron positividad al poliomavirus de células de Merkel.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 3. La mediana de duración del tratamiento fue de 10,3 meses (rango: de 1 día a 24,8 meses).

Tabla 3: Resultados de eficacia en el estudio PODIUM-201 para pacientes con CCM metastásico o recurrente y localmente avanzado

Variable	ZYNYZ (N = 101)
Tasa de respuesta objetiva	
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	53,5% (43,3; 63,5)
Respuesta completa	16,8%
Respuesta parcial	36,6%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (IC del 95%)	25,3 (14,2; NE)
Mínimo, máximo (meses)	1,1; 38,7+

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; + denota respuesta recurrente.

Mediana de la duración del seguimiento: 17,6 meses (rango: de 1,1 a 38,7 meses).

Eficacia y estado PD-L1/poliovirus de células de Merkel

Se observó actividad clínica independientemente del estado de PD-L1 o poliovirus de células de Merkel. En la Tabla 4 se resumen las tasas de respuesta objetiva según la expresión tumoral de PD-L1 y el estado del poliovirus de células de Merkel de pacientes con CCM sin tratamiento antineoplásico previo con resultados de biomarcadores centrales en el estudio PODIUM-201.

Tabla 4: Tasas de respuesta objetiva según la expresión tumoral de PD-L1 y el estado del poliovirus de células de Merkel

	ZYNYZ Tasas de respuesta objetiva (IC del 95%) N = 101
Expresión de PD-L1^a en el corte del $\geq 1\%$	
Positivos (n = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negativos o faltantes (n = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
Estado del poliovirus de células de Merkel	
Positivos (n = 73)	52,1% (40; 63,9)
Negativos, ambiguos o faltantes (n = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

^a La expresión de PD-L1 se determinó mediante inmunohistoquímica (IHQ) con la interpretación de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés).

Población de edad avanzada

De los 101 pacientes que recibieron tratamiento con retifanlimab de la población en la que se analizó la eficacia, el 76,2% (77/101) tenía 65 años o más y el 38,6% (39/101) tenía 75 años o más. La tasa de respuesta objetiva en estos grupos de edad fue del 55,8% (IC del 95%: 44,1; 67,2) y del 48,7% (IC del 95%: 32,4; 65,2), respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ZYNYZ en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del CCM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de retifanlimab se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional con datos de concentración recopilados de 634 pacientes con distintos tipos de cáncer que recibieron dosis de 1, 3 y 10 mg/kg de retifanlimab cada 2 semanas, de 375 mg cada 3 semanas o de 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg y 750 mg cada 4 semanas. El área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) fue proporcional a la dosis administrada en el rango de dosis estudiado. El valor de la media geométrica (CV%) de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el AUC en estado estacionario para la dosis recomendada de 500 mg cada 4 semanas fue de 193 mg/l (24,1%) y de 2190 mg/l*día (32,4%).

Distribución

El valor de la media geométrica (CV%) del volumen de distribución en estado estacionario es de 6,1 l (20,2%).

Biotransformación

No se ha caracterizado la ruta metabólica de retifanlimab. Se espera que retifanlimab se catabolice mediante procesos de degradación de proteínas.

Eliminación

En los análisis de farmacocinética de poblaciones se estimó un aclaramiento de la media geométrica (CV%) de 0,314 l/día (36%), sin tener en cuenta la parte variable en el tiempo del aclaramiento, con

una semivida de 14,6 días (31,5%) y 18,7 días (28,7%), tras la primera dosis y en estado estacionario, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se espera que los siguientes factores tengan efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de retifanlimab: edad (rango: de 18 a 94 años), peso (de 35 a 133 kg), sexo, raza o carga tumoral.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de retifanlimab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia renal leve ($n = 277$) o moderada ($n = 142$) (eGFR entre 89 y 30 ml/min/1,73 m²; $n = 419$) comparado con pacientes con función renal normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 200$). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de retifanlimab. Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados ($n = 4$, eGFR más bajo de 26,0 ml/min/1,73 m²). No se ha estudiado retifanlimab en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de retifanlimab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia hepática leve ($n = 78$; bilirrubina total $> \text{LSN}$ a 1,5 LSN o AST $> \text{LSN}$) comparado con los pacientes con función hepática normal ($n = 555$; bilirrubina total y AST $\leq \text{LSN}$). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de retifanlimab. Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados ($n = 1$; bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier valor de AST). No se ha estudiado retifanlimab en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre 3 y 10 veces el LSN y cualquier valor AST).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron hallazgos de importancia toxicológica en estudios de duración de hasta 13 semanas realizados en monos a exposiciones por encima de la exposición clínica a la dosis recomendada de 500 mg de retifanlimab cada 4 semanas.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de retifanlimab.

No se han realizado estudios de toxicidad de reproducción y desarrollo en animales con retifanlimab. Una de las funciones centrales de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. En modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de la pérdida fetal, lo que indica que entre los posibles riesgos que la administración de retifanlimab durante el embarazo pudiera causar se incluye el aumento de las tasas de abortos y de fetos nacidos muertos. Según la bibliografía disponible, no se produjeron anomalías asociadas al bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 en las crías de los animales tratados. Sin embargo, se produjeron trastornos inmunomediados en ratones con genes inactivados PD-1 y PD-L1. De acuerdo a su mecanismo de acción, la exposición fetal a retifanlimab puede aumentar el riesgo de que aparezcan trastornos inmunomediados o de que se altere la respuesta inmunitaria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato (para el ajuste del pH) (E262)

Ácido acético, glacial (E260)

Sacarosa

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o diluyentes, excepto con los mencionados en la sección 6.6. No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Tras dilución

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C y durante 8 horas a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse de manera inmediata. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo o bromobutilo con revestimiento de FluroTec, cápsula de aluminio y tapa desprendible de plástico, que contiene 20 ml de concentrado.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y administración

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. Retifanlimab es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla y libre de partículas visibles. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta algún cambio de color o hay partículas visibles.
- No agitar el vial.
- Extraer 20 ml (500 mg) de concentrado de retifanlimab del vial y transferirlo a una bolsa para perfusión intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%) para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1,4 mg/ml a 10 mg/ml. Utilizar bolsas para perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) y di-2-etilhexilftalato (DEHP), copolímero de poliolefina, poliolefina con poliamida o etilvinilacetato.
- Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar la bolsa para perfusión.

- Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida, una vez preparada, se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso:
 - Durante 8 horas a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C) (incluido el tiempo de perfusión).
O
 - Durante 24 horas en refrigeración (de 2 °C a 8 °C). Si se refrigera, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración. La solución diluida debe administrarse en un plazo de 4 horas (incluido el tiempo de perfusión) una vez fuera de la nevera. No congelar.
- Desechar la solución diluida si presenta algún cambio de color o contiene partículas extrañas distintas a los residuos de partículas translúcidas a blancas.
- Administrar la solución de retifanimab mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro agregado o conectado en línea de 15 µm de malla o de entre 0,2 y 5 µm de acetato de celulosa, fluoruro de polivinilideno o polietersulfona estéril, apirógeno y de baja unión a las proteínas.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Eliminación

- Retifanimab es para un solo uso. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1800/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de ZYNYZ en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

La finalidad del programa informativo es minimizar el riesgo de que se produzcan reacciones adversas inmunomediadas y optimizar el balance riesgo-beneficio de ZYNYZ. El objetivo de esta herramienta es garantizar que el paciente tenga, en todo momento, la información relativa al tratamiento del paciente con ZYNYZ y los riesgos importantes de reacciones adversas inmunomediadas asociados, así como los profesionales sanitarios pertinentes según proceda. La información que se recoge en la tarjeta de información para el paciente incluye los signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas, y las medidas que deben adoptar el paciente y el profesional sanitario correspondiente.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro en el que se comercialice ZYNYZ, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban ZYNYZ tengan acceso a o se les proporcione el material informativo siguiente:

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente

La **tarjeta de información para el paciente** incluirá los siguientes elementos clave:

- Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluso en condiciones de urgencia, en el que se indique que el paciente está utilizando ZYNYZ
- Que el tratamiento con ZYNYZ puede incrementar el riesgo de que se produzcan reacciones adversas inmunomediadas
- Signos o síntomas del problema de seguridad y cuándo acudir a un profesional sanitario
- Datos de contacto del médico prescriptor de ZYNYZ

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYNYZ 500 mg concentrado para solución para perfusión
retifanlimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 500 mg de retifanlimab (25 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: E262, E260, sacarosa, E433, agua para preparaciones inyectables
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
500 mg/20 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1800/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZYNYZ 500 mg concentrado estéril
retifanlimab
Vía intravenosa tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ZYNYZ 500 mg concentrado para solución para perfusión retifanlimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le facilitará una tarjeta de información para el paciente. Asegúrese de llevar consigo esta tarjeta durante el tratamiento con ZYNYZ.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZYNYZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre ZYNYZ
3. Cómo se administra ZYNYZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZYNYZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZYNYZ y para qué se utiliza

ZYNYZ contiene el principio activo retifanlimab, que es un anticuerpo monoclonal (una proteína que reconoce una sustancia diana específica del organismo y se une a ella). ZYNYZ actúa ayudando a su sistema inmunitario a combatir su cáncer.

ZYNYZ se usa en adultos para tratar el **carcinoma de células de Merkel**, un tipo raro de **cáncer de piel**. Se administra cuando el cáncer se ha extendido o ha reaparecido y no se puede tratar con cirugía ni con radioterapia.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre ZYNYZ

No se le debe administrar ZYNYZ

- si es alérgico a retifanlimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren ZYNYZ si:

- tiene una enfermedad en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca a sus propias células
- le han hecho un trasplante de un órgano sólido o un trasplante de médula ósea (células madre) que usa células madre de donante
- tiene problemas para respirar o relacionados con los pulmones
- tiene problemas relacionados con el riñón o con el hígado
- tiene diabetes

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento o si estos empeoran:

- **inflamación de los pulmones** (neumonitis), como dificultad para respirar, dolor torácico o si presenta nuevos síntomas de tos o estos empeoran.
- **inflamación de los intestinos** (colitis), como diarrea frecuente a menudo con sangre o moco, más movimientos de lo habitual del intestino, heces con sangre, negras o alquitranadas y dolor o hipersensibilidad abdominal intensa.
- **inflamación del hígado**. Entre los síntomas se incluyen náuseas o vómitos persistentes, pérdida de apetito, dolor en la parte derecha del estómago, coloración amarillenta de los ojos o de la piel, somnolencia, orina oscura, sangrado o formación de moratones con más facilidad de lo habitual.
- **problemas relacionados con las glándulas hormonales** (incluidas la tiroides, la hipófisis y las glándulas suprarrenales) que pueden afectar a su funcionamiento. Entre los síntomas se incluyen latidos rápidos del corazón, mareos, desmayos, cansancio extremo, dolores de cabeza persistentes o inusuales, cambios de peso, caída del cabello, sensación de frío o estreñimiento.
- **diabetes de tipo 1 o cetoacidosis diabética**. Entre los síntomas de la diabetes se incluyen sensación de más hambre o sed de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, sensación de cansancio o de malestar. Entre los síntomas de la cetoacidosis diabética se incluyen dificultad para pensar con claridad, somnolencia, dolor de estómago, respiración rápida y profunda, olor dulce o afrutado en el aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor diferente en la orina o el sudor.
- **inflamación de los riñones**. Entre los síntomas se incluyen disminución del volumen de orina, orina espumosa, expulsión de sangre o restos de sangre en la orina que puede cambiar de color, tobillos hinchados o pérdida de apetito.
- **problemas cutáneos** que pueden provocar una reacción cutánea grave conocida como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Entre los síntomas se incluyen erupción cutánea, picor, formación de ampollas en la piel o úlceras en la boca o en la mucosa de la nariz, la garganta o el área genital.
- **inflamación en otras partes del cuerpo**, como ojos (cambios en la vista), articulaciones, músculos, nervios, páncreas (cuyos síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas o vómitos) o miocardio.
- **reacciones asociadas a la perfusión**, como escalofríos, temblores, rigidez muscular, fiebre, picor, erupción cutánea, enrojecimiento o hinchazón de la cara, dificultad para respirar o sibilancias, sensación de mareo o desmayo.

Si durante el tratamiento presenta alguno de estos síntomas, no intente tratarlos con otros medicamentos por su cuenta. Su médico puede:

- darle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir sus síntomas
- vigilarle
- retrasar la dosis siguiente de ZYNYZ
- interrumpir el tratamiento
- ralentizar o detener la perfusión según la gravedad de la reacción, si presenta una reacción asociada a la perfusión cuando se le administre ZYNYZ

Tenga en cuenta que estos síntomas **a veces se retrasan** y pueden aparecer semanas o meses después de la última dosis.

Las **complicaciones relacionadas con el rechazo de trasplantes de órganos sólidos**, incluida la enfermedad injerto contra huésped, en pacientes que hayan recibido un trasplante de médula ósea (células madre) que usa células madre de donante pueden conducir a la muerte. Pueden ocurrir si se somete a un trasplante antes o después del tratamiento con ZYNYZ. Su médico le controlará en cuanto a estas complicaciones.

Niños y adolescentes

ZYNYZ no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Otros medicamentos y ZYNYZ

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Sobre todo, en el caso de los medicamentos que deprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides, que pueden alterar el efecto de ZYNYZ. Una vez iniciado el tratamiento con ZYNYZ, su médico podrá recetarle corticoesteroides para reducir los efectos adversos que pueda tener durante el tratamiento. Esto no influirá en el efecto del medicamento.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de ZYNYZ.

Embarazo

No se le debe administrar ZYNYZ si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende específicamente. ZYNYZ puede causar daño o la muerte a su bebé no nacido. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.

Lactancia

Se desconoce si ZYNYZ pasa a la leche materna. No se puede descartar el riesgo para los lactantes o recién nacidos en periodo de lactancia. Consulte a su médico si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

ZYNYZ tiene un efecto leve sobre la capacidad para conducir o usar máquinas. Si se siente cansado, no conduzca ni use máquinas hasta que se encuentre bien.

ZYNYZ contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente, “exento de sodio”. No obstante, antes de que se le administre ZYNYZ, se mezcla con una solución que podría contener sodio. Hable con su médico si está siguiendo una dieta baja en sal (hiposódica).

3. Cómo se administra ZYNYZ

ZYNYZ se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de ZYNYZ es de 500 mg cada 4 semanas.

Su médico le administrará ZYNYZ por goteo intravenoso (perfusión intravenosa) durante unos 30 minutos.

Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

Si falta a una cita para recibir ZYNYZ

Es muy importante que no omita ninguna dosis de este medicamento. Llame a su médico o al hospital inmediatamente para volver a programar su cita.

Si interrumpe el tratamiento con ZYNYZ

Interrumpir su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con ZYNYZ sin la aprobación de su médico.

Tarjeta de información para el paciente

Encontrará también la información importante de este prospecto en la tarjeta de información para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que guarde esta tarjeta de información y se la enseñe a su pareja o cuidadores.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

ZYNYZ puede causar efectos adversos graves, que pueden ser potencialmente mortales y conducir a la muerte. Estos efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento o incluso una vez finalizado el tratamiento. Puede aparecer más de un efecto adverso al mismo tiempo (ver sección 2 “Advertencias y precauciones” para conocer los síntomas).

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación de los pulmones (*neumonitis*)
- inflamación de los intestinos (*colitis*)
- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- lesión en las células del hígado (*lesión hepatocelular*)
- daño repentino en el riñón (*insuficiencia renal aguda*)
- insuficiencia renal
- reacciones asociadas a la perfusión, que pueden causar síntomas como escalofríos, temblores o fiebre, picor o erupción cutánea, enrojecimiento o hinchazón de la cara, dificultad para respirar o sibilancias, sensación de mareo o náuseas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro (*hipofisitis*)
- ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética)
- daños en los nervios que causan entumecimiento y debilidad (polineuropatía)
- pinzamiento nervioso causado por daños en la raíz del nervio o nervios de la columna vertebral (*radiculopatía*)
- lesión nerviosa de la laringe, que se utiliza para respirar, tragar y hablar (*parálisis de las cuerdas vocales*)
- inflamación del ojo (*uveítis*)
- inflamación de la córnea o del tejido transparente de la parte anterior del ojo (*queratitis*)
- inflamación de la membrana que recubre el corazón, que suele causar dolor torácico agudo (*pericarditis*)
- inflamación del músculo del corazón (*miocarditis*)
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)

Otros efectos adversos pueden aparecer con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- disminución del apetito
- diarrea
- náuseas
- estreñimiento
- erupción cutánea
- picor de la piel (*prurito*)
- dolor de las articulaciones (*artralgia*)

- cansancio (*fatiga*)
- fiebre (*pirexia*)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- glándula tiroides poco activa (*hipotiroidismo*)
- glándula tiroides hiperactiva (*hipertiroidismo*)
- sensación anómala de hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- aumento del nivel de enzimas hepáticas en sangre, incluidas la alanina·aminotransferasa y la aspartato·aminotransferasa.
- aumento de la bilirrubina en sangre
- aumento de la creatinina en sangre
- aumento de los niveles de hormona estimulante del tiroides en sangre
- aumento del nivel de amilasa, una enzima que descompone el almidón
- aumento de los niveles de lipasa, una enzima que descompone las grasas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal)
- inflamación de la glándula tiroides (*tiroiditis*)
- inflamación de los conductos biliares (*colangitis*)
- aumento de la bilirrubina en sangre que provoca coloración amarillenta de los ojos y la piel (*hiperbilirrubinemia*)
- inflamación de las articulaciones (*artritis*)
- inflamación muscular (*miositis*)
- inflamación del tejido presente entre el músculo y la piel que puede causar hinchazón de la piel (fascitis eosinofílica)
- inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- disminución de los niveles de hormona estimulante del tiroides en sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZYNYZ

ZYNYZ se le administrará en un hospital o clínica, y los profesionales sanitarios serán los encargados de su conservación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez preparada, la perfusión puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C o durante 8 horas a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C, desde el momento en el que se prepara hasta que se finaliza la perfusión.

No conservar ninguna parte no utilizada del medicamento para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZYNYZ

- El principio activo es retifanimab.
Un mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 25 mg de retifanimab.
Un vial de 20 ml de concentrado contiene 500 mg de retifanimab.
- Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato (E262), ácido acético (glacial) (E260), sacarosa, polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 “ZYNYZ contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ZYNYZ un concentrado para solución para perfusión transparente a ligeramente opalescente, incoloro a ligeramente amarillo (concentrado estéril).

Está disponible en cajas que contienen un vial de vidrio de 20 ml de concentrado.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheувelweg 25

1105 BP Amsterdam

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. Retifanimab es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla y libre de partículas visibles. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta algún cambio de color o hay partículas visibles.
- No agitar el vial.
- Extraer 20 ml (500 mg) de concentrado de retifanimab del vial y transferirlo a una bolsa para perfusión intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%) para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1,4 mg/ml a 10 mg/ml. Utilizar bolsas para perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) y di-2-etilhexilftalato (DEHP), copolímero de poliolefina, poliolefina con poliamida o etilvinilacetato.
- Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar la bolsa para perfusión.
- Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida, una vez preparada, se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso:
 - Durante 8 horas a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C) (incluido el tiempo de perfusión).

- Durante 24 horas en refrigeración (de 2 °C a 8 °C). Si se refrigera, se debe dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración. La solución diluida debe administrarse en un plazo de 4 horas (incluido el tiempo de perfusión) una vez fuera de la nevera. No congelar.
- Desechar la solución diluida si presenta algún cambio de color o contiene partículas extrañas distintas a los residuos de partículas translúcidas a blancas.
- Administrar la solución de retifanimab mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro agregado o conectado en línea de 15 µm de malla o de entre 0,2 y 5 µm de acetato de celulosa, fluoruro de polivinilideno o polietersulfona estéril, apirógeno y de baja unión a las proteínas.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Eliminación

- Retifanimab es para un solo uso. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.