

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYNYZ 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 20 ml kontsentraat sisaldab 500 mg retifanlimab.

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg retifanlimabi.

Retifanlimab on programmeeritud rakusurma valk-1 (PD-1) vastase immunoglobuliin G4 (IgG4) humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakususpensiooni kultuuris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Läbipaistev kuni kergelt opaliseeruv värvitu kuni helekollane lahus, mille pH on 5,1 ja osmolaalsus vahemikus 275 kuni 355 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZYNYZ on näidustatud monoteerapiana kirurgilisele või kiiritusravile mitte alluva metastaatilise või korduva lokaalselt kaugelearenenud Merkeli rakkude kartsinoomi (*Merkel cell carcinoma*, MCC) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi alal kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 500 mg retifanlimabi iga 4 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni kuni 2 aastat.

Annuse muutmine

Retifanlimabi annuse suurendamine või vähendamine ei ole näidustatud.

Soovitavad annuse muutmised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ohjamiseks on toodud tabelis 1 (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1. Soovitavad annuse muutmised

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
Pneumoniit	2. aste	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni.
	3. või 4. aste	Lõpetage jäädavalt.
Koliit	2. või 3. aste	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni.
	Korduv 3. aste või 4. aste	Lõpetage jäädavalt.
Hepatiit ilma maksa kasvajata VÕI suurenenud üldbilirubiin	3. aste ASAT-i või ALAT-iga, mis on suurem kui 3, ent mitte enam kui 8 korda üle ULN VÕI TB suureneb enam kui 1,5 ja kuni 3 korda üle ULN	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Lõpetage jäädavalt, kui 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist ei saavutata ravivastust või kui prednisooni annust ei ole võimalik vähendada alla 10 mg ööpäevas (või samaväärse) 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist.
	4. aste ASAT-i või ALAT-i suurenemisega enam kui 8 korda üle ULN VÕI TB enam kui 3 korda üle ULN	Lõpetage jäädavalt.
Hepatiit koos maksa kasvajaga VÕI suurenenud üldbilirubiin	3. aste ASAT-i või ALAT-iga enam kui 5 ja kuni 10 korda üle ULN VÕI TB enam kui 1,5, kuid mitte enam kui 3 korda üle ULN	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Lõpetage jäädavalt, kui 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist ei saavutata ravivastust või kui prednisooni annust ei ole võimalik vähendada alla 10 mg ööpäevas (või samaväärse) 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist.
	4. aste ASAT-i või ALAT-i suurenemisega enam kui 10 korda üle ULN VÕI TB enam kui 3 korda üle ULN	Lõpetage jäädavalt.
Endokrinopaatiad • Neerupealiste puudulikkus • Hüpotüreosis • Hüpertüreosis • 1. tüüpi suhkurtõbi • Hüperglükeemia • Hüpofüsiit	2. astme neerupealiste puudulikkus	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni või on muul viisil kliiniliselt stabiilsed.
	3. või 4. astme neerupealiste puudulikkus	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Lõpetage jäädavalt, kui 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
		alustamist ei saavutata ravivastust või kui prednisooni annust ei ole võimalik vähendada alla 10 mg ööpäevas (või samaväärse) 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist.
	3. või 4. astme hüpotüreooos	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni või on muul viisil kliiniliselt stabiilsed.
	3. või 4. astme hüpertüreooos	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni või on muul viisil kliiniliselt stabiilsed.
	3. või 4. astme 1. tüüpi suhkurtõbi (või hüperglükeemia)	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni või on muul viisil kliiniliselt stabiilsed.
	2. astme hüpofüsiit (asümptomaatiline)	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Võib taasalustada pärast kontrolli saavutamist hormoonasendusraviga.
	2. astme hüpofüsiit (sümptomaatiline, nt peavalu, nägemishäired)	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Võib taasalustada pärast kontrolli saavutamist hormoonasendusraviga, kui see on näidustatud ja steroidide järkjärguline vähendamine on lõpetatud.
	3. või 4. astme hüpofüsiit (sümptomaatiline)	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni. Lõpetage jäädavalt, kui 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist ei saavutata ravivastust või kui prednisooni annust ei ole võimalik vähendada alla 10 mg ööpäevas (või samaväärse) 12 nädala jooksul pärast steroidide manustamise alustamist.
Neerufunktsiooni häirega nefriit	2. astme kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni.
	3. või 4. astme kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres	Lõpetage jäädavalt. ^b

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
Nahareaktsioonid	3. aste või SJS-i kahtlus või TEN-i kahtlus	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni.
	Püsiv 2. aste (≥ 2 nädalat) 4. aste või kinnitatud SJS või kinnitatud TEN	Lõpetage jäädavalt.
Müokardiit	Kinnitatud 2., 3. või 4. aste	Lõpetage jäädavalt.
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (sh müosiit, entsefaliit, demüeliniseeriv neuropaatia, Guillaini-Barré sündroom, sarkoidoos, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, pankreatiit, uveiid, diabeetiline ketoatsidoos, artralgia)	3. aste	Oodake, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0. kuni 1. astmeni.
	4. aste	Lõpetage jäädavalt.
Püsivad 2. või 3. astme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (v.a endokrinopaatid)	2. või 3. aste (≥ 12 nädalat pärast viimast annust)	Lõpetage jäädavalt.
	Korduv 3. või 4. aste	
	Korduv 2. astme pneumoniit	
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. aste	Katkestage või aeglustage infusiooni kiirust.
	2. aste	Esimene esinemiskord. Katkestage infusioon ja jätkake 50%-ga algsest kiirusest, kui sümptomid taanduvad 1 tunni jooksul. Järgmised esinemiskorrad pärast soovitatavat profülaktikat: lõpetage jäädavalt.
	3. aste	Lõpetage jäädavalt. Kui reageerib kiiresti sümptomaatilisele ravile ja/või infusiooni lühiajalisele katkestamisele, ei ole vaja retifanlimabi manustamist jäädavalt lõpetada.
	4. aste	Lõpetage jäädavalt.

ASAT = aspartaataminotransferaas; ALAT =alaniinaminotransferaas; ULN = normi ülemine piir (*upper limit of normal*); TB = üldbilirubiin (*total bilirubin*); SJS = Stevensi-Johnsoni sündroom; TEN = toksiline epidermaalne nekrolüüs.

^a Toksilisuse aste määratud USA Riikliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v 5 kohaselt.

^b Lõpetage jäädavalt ainult juhul, kui retifanlimab on otseselt seostatud neerutoksilisusega.

Patsiendikaart

Kõik ZYNYZ'i väljakirjutajad peavad olema tuttavad patsiendikaardiga ja teavitama patsiente sellest, selgitades, mida teha, kui neil tekivad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete sümptomid. Patsiendikaart antakse igale retifanlimabiga ravitavale patsiendile.

Eripopulatsioonid

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide kohta (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole piisavalt andmeid ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad ning seetõttu ei saa annustamissoovitust anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ning seetõttu ei saa annustamissoovitust anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Retifanlimabi ei ole asjakohane kasutada lastel ja alla 18-aastastel Merkeli rakkude kartsinoomiga (*Merkel cell carcinoma, MCC*) noorukitel.

Manustamisviis

ZYNYZ on intravenoosseks kasutamiseks. See tuleb lahjendada ja manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.

ZYNYZ'i ei tohi manustada intravenoosse kiir- või boolussüstina.

ZYNYZ'i võib manustada ainult intravenoosse liini kaudu, mis sisaldab steriilset, apürogeenset, vähese valgusisaldusega siduvast polüetersulfoonist, polüvinülideenfluoriidist või tselluloosatsetaadist 0,2 kuni 5-mikronist liinisisest või lisafiltrit või 15-mikronist võrguga liinisisest või lisafiltrit. Teisi ravimpreparaate ei tohi samaaegselt manustada sama infusioonisüsteemi kaudu.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Retifanlimabiga ravitavatel patsientidel võivad esineda immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mis võivad olla rasked või surmaga lõppevad. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad esineda mis tahes organil või koes ning võivad mõjutada samaaegselt rohkem kui üht organsüsteemi. Kuigi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed esinevad tavaliselt ravi ajal, võivad sümptomid ilmnedagi pärast katkestamist. Selles lõigus loetletud olulised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei hõlma kõiki võimalikke immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete varajane tuvastamine ja ravi on retifanlimabi ohutu kasutamise tagamiseks hädavajalik. Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete sümptomite ja nähtude suhtes. Vereanalüüse, sealhulgas maksafunktsiooni analüüse ja kilpnäärme funktsiooni analüüse, tuleb hinnata ravi alguses ja perioodiliselt ravi ajal. Võimalike immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse puhul tuleb tagada piisav hindamine, sealhulgas erialane konsultatsioon, et kinnitada etioloogia või välistada muud põhjused.

Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb ravi retifanlimabiga edasi lükata või see püsivalt lõpetada ja manustada kortikosteroide (1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või samaväärset) või muud sobivat ravi. Pärast paranemist \leq 1. astmeni tuleb alustada kortikosteroidide järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul (vt tabel 1).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud pneumoniidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtlus tuleb kinnitada radiograafiaülesvõttega ja välistada muud põhjused. Patsiente tuleb ravida retifanlimabi muudetud annustega ja kortikosteroididega (vt tabel 1).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud koliidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida retifanlimabi muudetud annustega, kõhulahtisuse vastaste ravimite ja kortikosteroididega (vt tabel 1).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud hepatiidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida normist erinevate maksaanalüüsides suhtes enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt kliinilisel hinnangul põhinevale näidustusele ning neid tuleb ravida retifanlimabi muudetud annustega ja kortikosteroididega (vt tabel 1). 1. astme hepatiidi korral tuleb maksaanalüüsides jälgimist suurendada kahe korrani nädalas, kuni maksaanalüüsidel taastub algtase.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiatest, sealhulgas hüpötüreoosist, hüpertüreoosist, neerupealiste puudulikkusest, hüpofüsiidist ja diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni normist erinevate analüüsides suhtes enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal ning kortisooli suhtes, nagu on näidustatud sümptomite ja/või kilpnääret stimuleeriva hormooni languse alusel.

Hüpötüreoos ja hüpertüreoos

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud hüpötüreoosist ja hüpertüreoosist (sh türeoidiit). Immuunsüsteemiga seotud hüpötüreoosi ja hüpertüreoosi (sh türeoidiiti) tuleb ravida retifanlimabi muudetud annustega, nagu on soovitatud tabelis 1.

Hüpofüsiit

Retifanlimabi saavatel patsientidel on täheldatud immuunsüsteemiga seotud hüpofüsiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida retifanlimabi muudetud annustega, kortikosteroidide ja hormoonasendusraviga, nagu on kliiniliselt näidustatud (vt tabel 1).

Neerupealiste puudulikkus

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkusest. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb ravida kortikosteroidide ja hormoonasendusraviga, nagu on kliiniliselt näidustatud (vt tabel 1).

1. tüüpi suhkurtõbi

PD-1 inhibiitoritega ravitaval patsientidel on täheldatud immuunsüsteemiga seotud 1. tüüpi suhkurtõbe (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite

suhtes vastavalt kliinilisele hinnangule ning ravida suukaudsete antihüperglükeemiliste ravimite või insuliini ja retifanlimabi muudetud annustega (vt tabel 1).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud nefriidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja ravida retifanlimabi muudetud annustega ja kortikosteroididega (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Retifanlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonidest, nagu toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). PD-1 inhibiitoritega ravitavatel patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi juhtudest. Patsiente tuleb jälgida nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioone tuleb ravida vastavalt tabelis 1 soovitatule.

Ettevaatlik tuleb olla kui kaalutakse retifanlimabi kasutamist patsientidel, kellel on varem esinenud raske või eluohtlik nahaga seotud kõrvaltoime eelneva ravi ajal teiste kontrollpunkti inhibiitoritega.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes teatati retifanlimabiga ravitavatel patsientidel kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas järgmistest: uveit, artriit, müosiit, demüeliniseeriv polüneuropaatia (nt Guillaini-Barré sündroom), pankreatiit ja müokardiit (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb ravida retifanlimabi muudetud annustega, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Nagu iga terapeutilise valgu puhul, võib ka retifanlimab põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, millest mõned võivad olla rasked. Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Retifanlimabiga ravi tuleb katkestada või infusioonikiirust aeglustada või ravi vastavalt reaktsiooni raskusastmele ja ravivastusele püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Premedikatsiooni antipüreetikumi ja/või antihistamiiniga tuleb kaaluda patsientidel, kellel on varem olnud kliiniliselt olulisi reaktsioone ravivalkude infusioonidele (vt lõik 4.8).

Siirdamisega seotud kõrvaltoimed

Soliidorgani siirdamise äratõukereaktsioon

Turustamisjärgelt on teatatud siirdatud soliidorgani äratõukereaktsioonist patsientidel, keda raviti PD-1 inhibiitoritega. Ravi retifanlimabiga võib suurendada äratõukereaktsiooni riski soliidorganite siiriku retsipientidel. Nendel patsientidel tuleb kaaluda retifanlimabiga ravist saadavat kasu võrreldes organi võimaliku äratõukereaktsiooni riskiga.

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT) tüsistused

Surmaga lõppevad ja muud tõsised tüsistused võivad esineda patsientidel, kellele tehakse allogeense vereloome tüvirakkude siirdamine (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) enne või pärast ravi PD-1/PD-L1 blokeeriva antikehaga. Siirdamisega seotud tüsistuste hulka kuuluvad üliäge transplantaat peremehe vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GvHD), äge GvHD, krooniline GvHD, maksaveenide oklusioon pärast vähenenud intensiivsusega konditsioneerivat ravi ja steroide nõudev febriline sündroom (ilma tuvastatud nakkusliku põhjuseta). Need tüsistused võivad esineda vaatamata PD-1/PD-L1 blokaadi ja allogeense HSCT vahelisele ravile. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida siirdamisega seotud tüsistuste tuvastamiseks ja vajalik võib olla viivitamatu sekkumine. Kaaluge PD-1/PD-L1 blokeeriva antikehaga ravi kasulikkust ja riske enne või pärast allogeenset HSCT-d.

Kliinilisest programmist välja jäetud patsiendid

Kliinilisest programmist jäeti välja patsiendid, kelle seisund oli järgmine: Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) algtaseme funktsionaalne skoor ≥ 2 ; kesknärvisüsteemi sümptomaatilised metastaasid; eelnev immunoteeraapia või autoimmuunhaigus, mis

vajas süsteemset ravi immunosupressantidega; muude pahaloomuliste kasvajate esinemine viimase kolme aasta jooksul; organite siirdamine või aktiivne hepatiidiinfektsioon. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel oli kontrollimatu HIV-infektsioon (CD4+ rakkude arv < 300 rakku/μl, tuvastatav viiruskoormus või kes ei saanud väga aktiivset retroviirusevastast ravi).

Naatriumisaldus

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Retifanlimabiga ei ole teostatud vormikohaseid farmakokineetilisi ravimite koostoimeuuringuid. Kuna retifanlimabi eemaldatakse vereringest katabolismi teel, ei eeldata metaboolseid ravimite koostoimeid.

Enne retifanlimabi manustamise alustamist tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg prednisooni või samaväärset), kuna need võivad häirida retifanlimabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Siiski võib süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante kasutada pärast retifanlimabi manustamise alustamist immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Retifanlimab ei põhjusta ega oma eeldatavasti koostoimeid ravimite transporterite või CYP-ensüümidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad retifanlimabiga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast retifanlimabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Retifanlimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Retifanlimabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-1/PD-L1 raja pärssimine võib suurendada areneva loote immuunvahendatud äratõukereaktsiooni riski, mis põhjustab loote surma. Seetõttu võib retifanlimab oma toimetehhanismist lähtuvalt rasedale manustamisel põhjustada loote kahjustusi. Teadaolevalt läbivad inimese IgG4 immunoglobuliinid platsentat; seetõttu võib retifanlimab kanduda emalt arenevale lootele. ZYNYZ'i ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas retifanlimab eritub rinnapiima. Andmed retifanlimabi eritumisest rinnapiima on puudulikud.

Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimestel päevadel pärast sündi, mis väheneb varsti pärast seda madalate kontsentratsioonideni; seetõttu ei saa selle lühikese aja jooksul välistada riski rinnaga toidetavale imikule. Ravi katkestamine / mitte alustamine retifanlimabiga tuleb sel konkreetsel perioodil otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele. Pärast seda võib retifanlimabi kasutada rinnaga toitmise ajal, kui see on kliiniliselt vajalik.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed retifanlimabi võimaliku toime kohta fertiilsusele. Loomadel ei ole läbi viidud reproduktsiooniuringuid, et hinnata Retifanlimabi toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZYNYZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Potentsiaalsete kõrvaltoimete, näiteks väsimuse (vt lõik 4.8) tõttu tuleb patsientidele soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et retifanlimab ei avalda neile kahjulikku mõju.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Retifanlimabi kasutamisel ilmnemiseid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed. Enamik neist, sealhulgas rasked reaktsioonid, taandusid pärast asjakohase meditsiinilise ravi alustamist või retifanlimabi ärajätmist (vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on väsimus (35,4%), lööve (18,8%), kõhulahtisus (18,6%), aneemia (16,2%), sügelus (15,9%), artralgia (13,3%), kõhukinnisus (13,3%), iiveldus (13,3%), püreeksia (13,1%) ja söögiisu vähenemine (12,6%). Kõrvaltoimed olid tõsised 11,7%-l patsientidest; enamik tõsistest kõrvaltoimetest olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed.

ZYNYZ'i manustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu püsivalt 8%-l patsientidest; enamik neist olid immuunsüsteemiga seotud nähud.

Kõrvaltoimete tabel

Retifanlimabi ohutust on hinnatud 452-l kaugelearenenud soliidmaliigsustega patsiendil, kes said soovitud annuse 500 mg iga 4 nädala järel, sealhulgas 107-l metastaatilise või korduva lokaalse kaugelearenenud MCC patsiendil. Ravi kestuse mediaan oli 5,4 kuud (vahemik 1 päev...27 kuud). Allpool toodud esinemissagedused põhinevad kõikidel teatatud kõrvaltoimetel, sõltumata uurija hinnangust põhjuslikkusele.

Need reaktsioonid on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvalnähud esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed retifanlimabiga ravitud patsientidel (N = 452)

Organsüsteemi klass	Kõikide klasside esinemissagedus	3. kuni 4. astme esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Aneemia ^a	Sage Aneemia ^a
Endokriinsüsteemi häired	Sage Hüpotüreosis hüpertüreosis Aeg-ajalt Neerupealiste puudulikkus Türeoidiit ^b Hüpofüsiit 1. tüüpi suhkurtõbi ^c	Aeg-ajalt Neerupealiste puudulikkus Hüpofüsiit 1. tüüpi suhkurtõbi ^c
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage Söögiisu vähenemine	Aeg-ajalt Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Sage Paresteesia Aeg-ajalt Polüneuropaatia ^d Radikulopaatia Häälpealte halvatus	Aeg-ajalt Polüneuropaatia ^d Radikulopaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt Uveit ^e Keratiit	Aeg-ajalt Uveit ^e
Südame häired	Aeg-ajalt Perikardiit Müokardiit	Aeg-ajalt Müokardiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Pneumoniit ^f	Aeg-ajalt Pneumoniit ^f
Seedetrakti häired	Väga sage Kõhulahtisus Iiveldus Kõhukinnisus Sage Koliit ^g Aeg-ajalt Pankreatiit	Aeg-ajalt Kõhulahtisus Pankreatiit Koliit ^g
Maksa ja sapiteede häired	Sage Hepatotsellulaarne kahjustus Hepatiit ^h Aeg-ajalt Hüperbilirubineemia Kolangiit	Aeg-ajalt Hepatiit ^h Hepatotsellulaarne kahjustus Kolangiit Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Lööve ⁱ Sügelus	Sage Lööve ⁱ

Organsüsteemi klass	Kõikide klasside esinemissagedus	3. kuni 4. astme esinemissagedus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage Artralgia Aeg-ajalt Artriit ^j Müosiit Eosinofiilne fastsiit Reumaatiline polümüalgia	Aeg-ajalt Artralgia Artriit ^j Müosiit Eosinofiilne fastsiit
Neerude ja kuseteede häired	Sage Äge neerukahjustus Neerupuudulikkus Aeg-ajalt Tubulointerstitsiaalne nefriit	Aeg-ajalt Äge neerukahjustus Tubulointerstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus ^k Pürektsia	Sage Väsimus ^k Aeg-ajalt Pürektsia
Uuringud	Sage Transaminaaside tõus ^l Kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres Amülaasi tõus Lipaasi tõus Bilirubiinisalduse tõus veres Kilpnääret stimuleeriva hormooni tõus veres Aeg-ajalt Kilpnääret stimuleeriva hormooni langus veres	Sage Transaminaaside tõus ^l Aeg-ajalt Bilirubiinisalduse tõus veres Lipaasi tõus Kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres Amülaasi tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage Infusiooniga seotud reaktsioon ^m	Aeg-ajalt Infusiooniga seotud reaktsioon ^m

^a Hõlmab aneemiat, rauapuudusaneemiat, pahaloomulise haiguse aneemiat ja B12-vitamiini puuduse aneemia

^b Hõlmab türeoidiiti ja autoimmuunset türeoidiiti

^c Hõlmab diabeetilist ketoatsidoosi

^d Hõlmab polüneuropaatiat ja demüeliniseerivat polüneuropaatiat

^e Hõlmab uveiti ja iriiti

^f Hõlmab pneumoniiti, interstitsiaalset kopsuhaigust, organiseeruvat pneumooniat ja kopsu infiltratsiooni

^g Hõlmab koliiti ja immuunsüsteemi vahendatud enterokoliiti

^h Hõlmab hepatiiti ja autoimmuunhepatiiti

ⁱ Hõlmab löövet, makulopapulaarset löövet, erütematooset löövet, kihelevat löövet, dermatiiti, psoriaasi, makulaarset löövet, papulaarset löövet, lihhenoidset keratoosi, mädavillilist löövet, bullooset dermatiiti, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi, toksilist epidermaalset nekrolüüsi ja toksilist nahalöövet

^j Hõlmab artriiti ja poliartriiti

^k Hõlmab asteeniat ja väsimust

^l Hõlmab transaminaaside tõusu,alaniinaminotransferaasi tõusu ja aspartaaminotransferaasi tõusu

^m Hõlmab ravimülitundlikkust ja infusiooniga seotud reaktsiooni

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool kirjeldatud valitud kõrvaltoimed põhinevad retifanlimabi ohutusel koondatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 452-st kaugelearenenud soliidmaliigsustega patsiendist, sealhulgas metastaatilise või korduva lokaalse kaugelearenenud MCC-ga patsiendist. Nende kõrvaltoimete ravijuhiseid on kirjeldatud lõigus 4.2.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit esines 3,1%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 1,3%-l patsientidest 2. aste, 0,9%-l patsientidest 3. aste ja 0,2%-l patsientidest 5. aste. Mediaanaeg pneumoniidi tekkeni oli 100 päeva (vahemik 43...673 päeva). Pneumoniit põhjustas retifanlimabi manustamise katkestamise 0,2%-l patsientidest. Pneumoniidiga patsientide hulgas said 71,4% süsteemseid kortikosteroide. Pneumoniit taandus 78,6%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 37 päeva (vahemik 9...104 päeva).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Immuunsüsteemiga seotud koliit esines 2,7%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 1,1%-l patsientidest 2. aste, 0,4%-l patsientidest 3. aste ja 0,2%-l patsientidest 4. aste. Mediaanaeg koliidi tekkeni oli 165,5 päeva (vahemik 11...749 päeva). Koliit põhjustas retifanlimabi manustamise katkestamise 0,9%-l patsientidest. Koliidiga patsientide hulgas said 75% süsteemseid kortikosteroide ja 8,3% teist immunosupressanti (infliksiami). Koliit taandus 66,7%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 83,5 päeva (vahemik 15...675 päeva).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Immuunsüsteemiga seotud nefriit esines 2%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 0,4%-l patsientidest 2. aste, 1,1%-l patsientidest 3. aste ja 0,4%-l patsientidest 4. aste. Mediaanaeg nefriidi tekkeni oli 176 päeva (vahemik 15...515 päeva). Nefriit põhjustas retifanlimabi manustamise katkestamise 1,1%-l patsientidest. Nefriidiga patsientide hulgas said 66,7% süsteemseid kortikosteroide. Nefriit taandus 44,4%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 22,5 päeva (vahemik 9...136 päeva).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Hüpotüreoos esines 10,2%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 4,9%-l patsientidest 2. aste. Mediaanaeg hüpotüreoosi tekkeni oli 88 päeva (vahemik 1...505 päeva). Ükski sündmus ei põhjutanud retifanlimabi manustamise katkestamist. Hüpotüreoos taandus 32,6%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 56 päeva (vahemik 2...224 päeva).

Hüpertüreoos esines 5,8%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 2,7%-l patsientidest 2. aste. Mediaanaeg hüpertüreoosi tekkeni oli 55,5 päeva (vahemik 8...575 päeva). Ükski sündmus ei põhjutanud retifanlimabi manustamise katkestamist. Hüperüreoos taandus 61,5%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 74 päeva (vahemik 15...295 päeva).

Hüpfüsiit esines 0,7%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 0,4%-l patsientidest 2. aste ja 0,2%-l patsientidest 3. aste. Mediaanaeg hüpfüsiidi tekke oli 308 päeva (vahemik 266...377 päeva). Hüpfüsiit põhjustas retifanlimabi manustamise katkestamise 0,2%-l patsientidest. Hüpfüsiit taandus 33,3%-l patsientidest, aeg taandumiseni 6 päeva.

Neerupealiste puudulikkus esines 0,9%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 0,4%-l patsientidest 2. aste ja 0,4%-l patsientidest 3. aste. Mediaanaeg neerupealiste puudulikkuse tekkeni oli 220,5 päeva (vahemik 146...275 päeva). Ükski sündmus ei põhjutanud retifanlimabi manustamise katkestamist. Neerupealiste puudulikkus taandus 25%-l patsientidest, aeg taandumiseni 12 päeva.

1. tüüpi suhkurtõbi, mis ilmnes diabeetilise ketoatsidoosina (3. aste), esines 0,2%-l retifanlimabi saanud patsientidest. Aeg diabeetilise ketoatsidoosi tekkimiseni oli 284 päeva. Näht ei põhjutanud retifanlimabi manustamise katkestamist ja taandus 6 päevaga.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit esines 3,5%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sealhulgas oli 0,9%-l patsientidest 2. aste, 2,4%-l patsientidest 3. aste ja 0,2%-l patsientidest 4. aste. Mediaanaeg hepatiidi tekkeni oli 70,5 päeva (vahemik 8...580 päeva). Hepatiit põhjustas retifanlimabi manustamise katkestamise 1,5%-l patsientidest. Hepatiidiga patsientide hulgas said 81,3% süsteemseid

kortikosteroide ja 6,3% teist immunosupressanti (mükofenolaatmofetiili). Hepatiit taandus 56,3%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 22 päeva (vahemik 6...104 päeva).

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioone esines 9,5%-l retifanlimabi saanud patsientidest, sh oli 8%-l patsientidest 2. aste, 1,1%-l patsientidest 3. aste ja 0,2%-l patsientidest 4. aste. Mediaanaeg nahareaktsioonide tekkeni oli 86 päeva (vahemik 2...589 päeva). Nahareaktsioonid põhjustasid retifanlimabi manustamise katkestamise 0,7%-l patsientidest. Nahareaktsioonidega patsientide hulgas said 32,6% said süsteemseid kortikosteroide. Nahareaktsioonid taandusid 72,1%-l patsientidest, mediaanaeg taandumiseni 37 päeva (vahemik 3...470 päeva).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone esines 6,2%-l patsientidest, sh oli patsientidest 2,2%-l 2. ja 0,4%-l 3. aste. Infusiooniga seotud reaktsioonid põhjustasid retifanlimabi manustamise katkestamise 0,4%-l patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ained, PD-1/PDL-1 (programmeeritud rakusurma valk 1 / surmaligand 1) inhibiitorid. ATC-kood: L01FF10

Toimemehhanism

Retifanlimab on immunoglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud surmareseptor-1-ga (PD-1) ja blokeerib selle interaktsiooni ligandidega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 seotus ligandidega PD-L1 ja PD-L2, mida ekspresseerivad antigeneeni esitlevad rakud ja mida võivad ekspresseerida kasvajakasvatajad ja/või muud rakud kasvaja mikrokeskkonnas, pärsib T-rakkude funktsiooni, nagu proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja tsütotoksilist aktiivsust. Retifanlimabi seondub PD-1 retseptoriga, blokeerib selle interaktsiooni ligandidega PD-L1 ja PD-L2 ning võimaldab T-rakkude aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Immunogeensus

Aeg-ajalt tuvastati ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibody*, ADA). Ei täheldatud ADA mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retifanlimabi efektiivsust ja ohutust uuriti PODIUM-201 uuringus, mis oli avatud, ühe ravirühmaga, multiregionaalne uuring, milles osalesid metastaatilise või korduva lokaalse kaugelearenenud MCC-ga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud kaugelearenenud haiguse korral süsteemset ravi. Patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või seisund, mis nõudis immunosupressiooni, raske maksa- või neerukahjustus, kliiniliselt oluline südamehaigus, eelnev organi siirdamine või Ida onkoloogialase koostöörühma (ECOG) sooritusvõime skoor (PS) ≥ 2 , olid sobimatud. Patsiendid, kes olid

HIV-positiivsed, kellel oli tuvastamatu viiruskoormus, CD4+ rakkude arv ≥ 300 rakku/mikroliitri kohta ja kes said retroviirusevastast ravi, olid sobivad.

Patsiendid said retifanimabi 500 mg iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni maksimaalselt 2 aastat. Efektiivsuse hindamine teostati esimese ravivaasta jooksul iga 8 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel. Kinnitatud objektiivse ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse peamist efektiivsuse tulemusnäitajat hindas sõltumatu keskne kontrollkomitee vastavalt soliidtuumori ravivastuse hindamise kriteeriumite (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v 1.1 kohaselt. Kõiki käimasolevaid vastuseid jälgiti vähemalt 12 kuud.

Efektiivsuse suhtes analüüsiti kokku 101 patsienti. Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 71,1 aastat (vahemik 38...90 aastat), sh 39 (39%) vanuses 75 aastat või vanemad; 67,3% patsientidest olid mehed, kõik peale ühe patsiendi olid euroopiidsed ja Ida onkoloogiaalase koostöörühma funktsionaalne olek oli 0 (73,3%) või 1 (26,7%). Kolmekümne seitsmel protsendil patsientidest teatati eelnevast kiiritusravist ja 68,3%-l oli eelnev operatsioon. Üheksakümnel protsendil patsientidest oli metastaatiline haigus. Üks patsient oli HIV-positiivne. Enamik uuritud kasvaja proove (72,3%) olid positiivsed Merkeli rakkude polüoomiviiruse (MCPyV) suhtes.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 3. Ravi kestuse mediaan oli 10,3 kuud (vahemik 1 päev...24,8 kuud).

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused PODIUM-201 uuringus metastaatilise või korduva lokaalse kaugelearenenud MCC-ga patsientidel

Tulemusnäitaja	ZYNYZ (N = 101)
Objektiivne ravivastuse määr	
Objektiivse ravivastuse määr (95% CI)	53,5% (43,3, 63,5)
Täielik ravivastus	16,8%
Osaline ravivastus	36,6%
Ravivastuse kestus	
Kuude mediaan (95% CI)	25,3 (14,2, NE)
Miinumum, maksimum (kuud)	1,1, 38,7 +

CI = usaldusvahemik; NE = ei ole hinnatav; + tähistab jätkuvat ravivastust.

Jälgimisperioodi kestuse mediaan: 17,6 kuud (vahemik 1,1...38,7 kuud).

Efektiivsus ja PD-L1/MCPyV olek

Kliinilist aktiivsust täheldati sõltumata PD-L1 või MCPyV olekust. Tabelis 4 on kasvaja PD-L1 ekspressiooni ja MCPyV oleku alusel võetud kokku objektiivsed ravivastuse määrad uuringus PODIUM-201 osalenud kemoterapiat varem mitte saanud MCC-ga patsientidel, kelle kohta olid olemas kesklaboris määratud biomarkerite tulemused.

Tabel 4. Objektiivsed ravivastuse määrad kasvaja PD-L1 ekspressiooni ja MCPyV oleku alusel

	ZYNYZ Objektiivne ravivastuse määr (95% CI) N = 101
PD-L1 ekspressioon^a andmekogumise lõpus \geq 1%	
Positiivne (n = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negatiivne või puudub (n = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
MCPyV olek	
Positiivne (n = 73)	52,1% (40,0; 63,9)
Negatiivne, ebaselge või puudub (n = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = Merkeli rakkude polüoomiviirus.

^a PD-L1 ekspressioon tehti kindlaks immunohistokeemilise uuringuga, kasutades tõlgendamisel kombineeritud positiivset skoori (*Combined Positive Score*, CPS).

Eakad patsiendid

Efektiivsuse populatsioonis oli retifanlimabiga ravitud 101 patsiendist 76,2% (77/101) 65-aastased või vanemad ning 38,6% (39/101) 75-aastased või vanemad. Objektiivne ravivastus nendes vanuserühmades oli vastavalt 55,8% (95% CI: 44,1, 67,2) ja 48,7% (95% CI: 32,4, 65,2).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ZYNYZ'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta MCC raviks. Teavet lastel kasutamise kohta vt 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Retifanlimabi farmakokineetikat (FK) iseloomustati populatsiooni farmakokineetilise analüüsiga, mille käigus koguti kontsentratsioonandmeid 634 erineva vähiga patsiendilt, kellele manustati retifanlimabi annuseid 1, 3, 10 mg/kg iga 2 nädala järel, 375 mg iga 3 nädala järel või 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg ja 750 mg iga 4 nädala järel. AUC oli uuritud annusevahemikus annusega proportsionaalne. C_{max} -i ja AUC-i geomeetriline keskmine (CV%) tasakaalukontsentratsiooni faasis soovitatava 500 mg iga 4 nädala järel annuse puhul oli 193 mg/l (24,1%) ja 2190 päeva \times mg/l (32,4%).

Jaotumine

Jaotusruumala geomeetriline keskmine väärtus (CV%) tasakaalukontsentratsiooni faasis on 6,1 l (20,2%).

Biotransformatsioon

Retifanlimabi metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Retifanlimabi kataboliseerub eeldatavasti valkude lagunemise protsesside kaudu.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides hinnati geomeetrilist keskmist (CV%) kliirensit 0,314 l päevas (36%), arvestamata kliirensi aegmuutuvat osa, vastavalt poolväärtusajaga 14,6 päeva (31,5%) ja 18,7 päeva (28,7%), pärast esimest annust ja tasakaalukontsentratsioonil.

Eripopulatsioonid

Eeldatavasti ei avalda retifanlimabi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju järgmised tegurid: vanus (vahemik: 18 kuni 94 aastat), kaal (35 kuni 133 kg), sugu, rass või kasvaja protsess.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju retifanlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüsidega kerge (n = 277) või mõõduka (n = 142) neerukahjustusega patsientidel (eGFR 89 kuni 30 ml/min/1,73 m²; n = 419) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 200). Retifanlimabi kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi ei leitud. Raske neerukahjustusega

patsientide kohta on vähe andmeid (n = 4, madalaim eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Retifanlimabi ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju retifanlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüsidega kerge (n = 78; TB > ULN kuni 1,5 ULN või ASAT > ULN) maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse (n = 555; TB ja ASAT ≤ ULN) maksafunktsiooniga patsientidega. Retifanlimabi kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi ei leitud. Mõõduka (n = 1; TB vahemikus 1,5...3,0 korda üle ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid. Raske (TB 3,0...10 korda üle ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel ei ole retifanlimabi uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ahvidel ei täheldatud toksikoloogiliselt olulisi leide kuni 13 nädala pikkustes uuringutes, kus ekspositsioonid olid piisavalt suuremad kui kliinilised ekspositsioonid retifanlimabi soovitatava annuse 500 mg kasutamisel iga 4 nädala järel.

Retifanlimabi võimaliku kantserogeensuse või genotoksilisuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Retifanlimabiga ei ole loomade reproduktsiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. PD-1/PD-L1 raja keskne funktsioon on säilitada rasedus, säilitades ema immuuntolerantsuse loote suhtes. Raseduse hiirudelitel on tõestatud, et PD-L1 signaalimise blokaad häirib tolerantsust loote suhtes ja põhjustab loote kao suurenemist; seetõttu on raseduse ajal retifanlimabi manustamise võimalikeks riskideks aborti või surnultsünni esinemissageduse suurenemine. Nagu kirjanduses märgitud, ei esinenud nende loomade järglastel PD-1/PD-L1 signaalimise blokaadiga seotud väärandeid; immuunvahendatud häireid esines SIISKI PD-1 ja PD-L1 väljalülitusega hiirtel. Toimemehhanismi alusel võib loote ekspositsioon retifanlimabile suurendada immuunvahendatud häirete tekke või normaalse immuunvastuse muutmise riski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat (pH reguleerimiseks) (E262)

Jää-äädikhape (E260)

Sahharoos

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimite ja/või lahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Teisi ravimpreparaate ei tohi samaaegselt manustada sama infusioonisüsteemi kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 8 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi

temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaal, suletud FluroTec-kattega klorobutüülkummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastkattega, mis sisaldab 20 ml kontsentraati.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine ja manustamine

- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Retifanlimab on läbipaistev kuni kergelt opaliseeruv värvitu kuni helekollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Kui lahus on hägune, muutunud värviga või sisaldab nähtavaid osakesi, hävitage viaal.
- Ärge raputage viaali.
- Tõmmake viaalist välja 20 ml (500 mg) retifanlimabi kontsentraati ja viige see üle intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1,4 mg/ml kuni 10 mg/ml. Kasutada võib polüvinüülkloriidist (PVC) ja di-2-etiülheksüülfalaadist (DEHP), polüolefiinkopolümeerist, polüamiidiga polüolefiinist või etüleenvinüülatsetaadist infusioonikotte.
- Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge raputage infusioonikotti.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus pärast valmistamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on selle keemilis- füüsikaline stabiilsus tõestatud:
 - 8 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) (kaasa arvatud infusiooniaeg).
 - VÕI
 - 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C). Kui seda säilitatakse külmikus, laske lahjendatud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Lahjendatud lahus tuleb manustada 4 tunni jooksul (kaasa arvatud infusiooniaeg) pärast külmkapist väljavõtmist. Mitte lasta külmuda.
- Kui lahjendatud lahus on värvi muutnud või sisaldab võõrosakesi, mis erinevad poolläbipaistvatest või valgetest osakeste jääkidest, tuleb lahus hävitada.
- Retifanlimabi lahust manustatakse 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, kasutades steriilset, apürogeenset, vähese valgusisiduvusega polüetersulfoonist, polüvinülideenfluoriidist või tselluloosatsetaadist 0,2–5-mikronist liinisisesest või välist filtrit või 15-mikronist võrguga liinisisesest või välist filtrit.
- Ärge manustage teisi ravimpreparaate koos sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

- Retifanlimab on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks; hävitage viaali allesjäänud osa.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1800/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ZYNYZ'i turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (Marketing Authorisation Holder, MAH) leppima riikliku pädeva asutusega kokku õppeprogrammi sisu ja vormingu, sealhulgas sidevahendid, levitamiskiivid ja programmi muudes aspektid.

Õppeprogrammi eesmärk on minimeerida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete riski ja optimeerida ZYNYZ'i riski-kasu tasakaalu. Selle vahendi eesmärk on tagada, et patsiendil oleks kogu

aeg olemas teave patsiendi ZYNYZ'iga ravi ja selle oluliste immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete riskide kohta ning et see jõuaks vajadusel asjaomaste tervishoiutöötajateni. Patsiendikaardil olev teave on suunatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete nähtudele ja sümptomitele ning patsiendi ja asjaomase tervishoiutöötaja parimale tegutsemisviisile.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus ZYNYZ'i turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti ZYNYZ'i välja kirjutavad, juurdepääs järgmistele teabematerjalidele.

- Pakendi infoleht
- Patsiendikaart

Patsiendikaardil peab olema järgmine oluline teave.

- Hoiatusteade tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik millisel ajal, sealhulgas erakorralistes tingimustes, et patsient kasutab ZYNYZ'i
- ZYNYZ'iga ravi võib suurendada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete riski
- Ohutusega seotud nähud või sümptomid ning millal pöörduda tervishoiutöötaja poole
- ZYNYZ'i väljakirjutaja kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYNYZ 500 mg infusioonilahuse kontsentraat
retifanlimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 500 mg retifanlimabi (25 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: E262, E260, sahharoos, E433, süstevesi
Lisateave on toodud pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
500 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne kasutamine pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1800/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISVIISTEE(D)

ZYNYZ 500 mg steriilne kontsentraat
retifanlimab
intravenoosne kasutamine pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg / 20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ZYNYZ 500 mg infusioonilahuse kontsentraat retifanlimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendikaardi. ZYNYZ'iga ravi saamise ajal hoidke seda kaarti kindlasti endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZYNYZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZYNYZ'i kasutamist
3. Kuidas ZYNYZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZYNYZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZYNYZ ja milleks seda kasutatakse

ZYNYZ sisaldab toimeainena retifanlimabi, monoklonaalset antikeha (valk, mis tunneb ära ja kinnitub konkreetsele sihtainele organismis). ZYNYZ aitab immuunsüsteemil võidelda vähiga.

ZYNYZ'i kasutatakse täiskasvanutel **Merkeli rakkude kartsinoomi**, haruldast tüüpi **nahavähi** raviks. Seda kasutatakse siis, kui vähk on levinud või tagasi tulnud ning seda ei saa ravida operatsiooni ega kiiritusega.

2. Mida on vaja teada enne ZYNYZ'i kasutamist

ZYNYZ'i ei tohi kasutada, kui

- olete retifanlimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ZYNYZ'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on:

- haigus, kus organismi immuunsüsteem ründab omaenda rakke
- olnud soliidorgani siridamine või luuüdi (tüvirakkude) siirdamine, milles kasutati doonori tüvirakke
- kopsu- või hingamisprobleemid
- maksa- või neeruprobleemid
- suhkurtõbi

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on ravi ajal ükskõik milline järgmistest sümptomitest või kui need süvenevad:

- **kopsupõletik** (pneumoniit), nagu hingamisraskused, valu rinnus või uus või süvenev köha;
- **soolepõletik** (koliit), nagu sage kõhulahtisus sageli vere ja/või limaga, tavapärasest rohkem roojamist, verine, must või tõrva meenutav väljaheide ning tugev kõhuvalu või -hellus;

- **maksapõletik.** Sümptomite hulgas on püsiv iiveldus või oksendamine, isutus, valu paremal pool kõhus, silma ja/või naha kollasus, uimasus, tumedat värvi uriin, normaalsest sagedamini esinevad veritsus või verevalumid;
- **hormooninäärmete probleemid** (sh hüpofüüs, kilpnääre ja neerupealised), mis võivad mõjutada nende näärmete tööd. Sümptomite hulgas on kiire pulss, pearinglus, minestamine, äärmine väsimus, püsivad või ebataavalised peavalud, kehakaalu muutus, juuste väljalangemine, külmatunne või kõhukinnisus;
- **1. tüüpi suhkurtõbi või diabeetiline ketoatsidoos.** Suhkurtõve sümptomite hulgas on tavapärasest suurem näljatunne või janu, sage urineerimine, kaalulangus, väsimustunne või haiglane olek. Diabeetilise ketoatsidoosi sümptomite hulgas on selgelt mõtlemise raskused, unisus, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, magusa või puuviljase lõhnaga hingeõhk, magus või metallimaitse suus või uriini või higi erinev lõhn;
- **neerupõletik.** Sümptomite hulgas on uriini koguse vähenemine, vahutav uriin, vere eritumine või vere jäljed uriinis, mis võivad muuta selle värvust, paistes pahklud või isutus;
- **nahaprobleemid,** mis võivad põhjustada raske nahareaktsiooni, mida nimetatakse toksiliseks epidermaalseks nekrolüüsiks, ja Stevensi-Johnsoni sündroomi. Sümptomite hulgas on lööve, sügelus, nahavillid või haavandid suus või nina, kurgu või suguorganite piirkonna limaskestas;
- **põletik teistes kehaosades** nagu silmad (nägemise muutused), liigesed, lihased, närvid, kõhunääre (sümptomite hulgas on kõhuvalu, iiveldus või oksendamine) või südamelihas;
- **infusiooniga seotud reaktsioonid** nagu külmavärinad, värisemine, lihaskangestus, palavik, sügelus, lööve, õhetus või näo paistetused, õhupuudus või vilistav hingamine, pearinglus või minestustunne.

Kui teil on ravi ajal ükskõik milline eelnimetatud sümptomitest, ärge püüdke oma sümptomeid teiste ravimitega iseseisvalt ravida. Arst võib:

- anda teile teisi ravimeid tüsistuste ennetamiseks ja sümptomite vähendamiseks,
- jälgida teid,
- edasi lükata järgmist ZYNYZ'i annust,
- peatada ravi või
- aeglustada või lõpetada infusioon sõltuvalt reaktsiooni raskusastmest, kui teil tekib ZYNYZ'i saamise ajal infusiooniga seotud reaktsioon.

Pange tähele, et eespool loetletud sümptomid **hilinevad mõnikord** ja võivad esineda nädalaid või kuid pärast viimast annust.

Surmani võivad viia siirdatud **soliidorgani äratõukereaktsiooni tüsistused**, sealhulgas transplantaat-peremehe vastu haigus patsientidel, kellel on olnud luuüdi (tüvirakkude) siirdamine, milles kasutatakse doonori tüvirakke. Need võivad esineda, kui teile tehakse siirdamine enne või pärast ravi ZYNYZ'iga. Arst jälgib teid nende tüsistuste suhtes.

Lapsed ja noorukid

ZYNYZ ei tohi anda alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele, kuna seda ei ole selles patsiendirühmas uuritud.

Muud ravimid ja ZYNYZ

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib eelkõige teie immuunsüsteemi pärssivate ravimite, näiteks kortikosteroidide kohta, mis võivad häirida ZYNYZ'i toimet. Kui teid ravitakse ZYNYZ'iga, võib arst kirjutada välja kortikosteroide, et vähendada ravi ajal tekkida võivaid kõrvaltoimeid. See ei mõjuta ravimi toimet.

Rasestumisvastased vahendid

Naised, kes võivad rasestuda, peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast ZYNYZ'i annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kui te olete rase, ei tohi te ZYNYZ'i kasutada, välja arvatud juhul, kui arst seda konkreetselt soovib. ZYNYZ võib põhjustada teie sündimata lapsele kahjulikke toimeid või tema surma. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas ZYNYZ eritub rinnapiima. Riski rinnaga toitvatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Kui toidate last rinnaga, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ZYNYZ võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui tunnete väsimust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui tunnete end paremini.

ZYNYZ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”. Siiski segatakse ZYNYZ'i enne kasutamist lahusega, mis võib sisaldada naatriumi. Rääkige oma arstiga, kui te olete piiratud soolatarbimisega dieedil.

3. Kuidas ZYNYZ'i kasutada

ZYNYZ'i manustatakse teile haiglas või kliinikus, vähiravi kogemusi omava arsti järelevalve all.

ZYNYZ'i soovitatav annus on 500 mg iga 4 nädala järel.

Arst manustab teile ZYNYZ'i veeni tilgutades (intravenoosne infusioon), mis kestab umbes 30 minutit.

Teie arst otsustab, mitut ravikorda vajate.

Kui te unustate ZYNYZ'i kasutada

On väga oluline, et teil ei jääks selle ravimi annust vahele. Visiidi aja muutmiseks pöörduge kohe oma arsti või haigla poole.

Kui te lõpetate ZYNYZ'i kasutamise

Ravi lõpetamine võib lõpetada ravimi toime. Ärge lõpetage ZYNYZ'iga ravi ilma arsti nõusolekuta.

Patsiendikaart

Oluline teave selle pakendi infolehe kohta on teie arsti antud patsiendikaardil. Oluline on see patsiendikaart alles jätta ja näidata seda oma partnerile või hooldajatele.

Kui teil on ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

ZYNYZ'il võivad olla tõsised kõrvaltoimed, mis võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida ükskõik millal ravi ajal või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korraga tekkida rohkem kui üks kõrvaltoime (sümptomite kohta vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on mõni järgmistest **tõsistest kõrvaltoimetest**.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik (*pneumoniit*)
- soolepõletik (*koliit*)
- maksapõletik (*hepatiit*)
- maksarakkude kahjustus (*hepatotsellulaarne kahjustus*)
- äkiline neerukahjustus (*äge neerupuudulikkus*)
- neerude puudulikkus (*neerupuudulikkus*)
- infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu külmavärinad, värisemine või palavik, sügelus või lööve, õhetus või näo turse, õhupuudus või vilistav hingamine, pearinglus või iiveldus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- ajuripatsi põletik ajupõhimikul (*hüpofüsiit*)
- veres suhkrutõve tõttu tekkiv hape (diabeetiline ketoatsidoos)
- tuimust ja nõrkust põhjustav närvikahjustus (polüneuropaatia)
- muljutud närv, mis on põhjustatud närvi(de) juure kahjustusest lülisambas (*radikulopaatia*)
- närvikahjustus hääleaparaadis, mida kasutatakse hingamiseks, neelamiseks ja rääkimiseks (*häälepaelte halvatus*)
- silmade põletik (*uveiit*)
- sarvkesta või silma esiosa läbipaistva koe põletik (*keratiit*)
- südamekattepõletik, mis põhjustab sageli teravat valu rinnus (*perikardiit*)
- südamelihase põletik (*müokardiit*)
- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)

Muud kõrvaltoimed võivad esineda järgmiste esinemissagedustega.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere punaliblede arvu langus (anemia)
- söögiisu vähenemine
- kõhulahtisus
- iiveldus
- kõhukinnisus
- lööve
- naha kihilemine (*sügelus*)
- liigesevalu (*artralgia*)
- väsimus (*kurnatus*)
- palavik (*püreksia*)

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kilpnäärme alatalitus (*hüpotüreoos*)
- kilpnäärme ületalitus (*hüpertüreoos*)
- ebanormaalne tunne, nagu käte või jalgade torkimisetunne või tuimus (paresteesia)
- maksaensüümide, sh alaniinaminotransferaasi, aspartaataminotransferaasi, sisalduse tõus veres
- bilirubiini sisalduse tõus veres
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse tõus veres
- amülaasi, tärklis lagundava ensüümi taseme tõus
- lipaasi, rasvu lagundava ensüümi taseme tõus

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- neerupealiste tekitatavate hormoonide sekretsiooni vähenemine (neerupealiste puudulikkus)
- kilpnäärmepõletik (*türeoidiit*)
- sapiteede põletik (*kolangiit*)
- bilirubiini sisalduse tõus veres, mis põhjustab silmade ja naha kollasust (*hüperbilirubineemia*)
- liigesepõletik (*artriit*)
- lihaspõletik (*müosiit*)
- lihase ja naha vahelise koe põletik, mis võib põhjustada naha turset (eosinofiilne fastsiit)
- lihaspõletik, mis põhjustab valu või jäikust (reumaatiline polümüalgia)
- kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse langus veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZYNYZ'i säilitada

ZYNYZ manustatakse teile haiglas või kliinikus ning selle säilitamise eest vastutavad tervishoiutöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast lahjendamist võib infusioonilahust säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 8 tundi temperatuuril 20 °C...25 °C, ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni.

Ärge säilitage kasutamata ravimit uuesti kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZYNYZ sisaldab

- Toimeaine on retifanlimab.
Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 25 mg retifanlimabi.
Üks viaal 20 ml kontsentradiiga sisaldab 500 mg retifanlimabi.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattriühüdraat (E262), jää-äädikhape (E260), sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), süstevesi. Vt lõik 2 „ZYNYZ sisaldab naatriumi”.

Kuidas ZYNYZ välja näeb ja pakendi sisu

ZYNYZ on läbipaistev kuni kergelt opaliseeruv värvitu kuni helekollane infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati).

See on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 klaasviaali 20 ml kontsentradiiga.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult tervishoiutöötajale.

Ettevalmistamine ja manustamine

- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Retifanlimab on läbipaistev kuni kergelt opaliseeruv värvitu kuni helekollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Kui lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi, hävitage viaal.
- Ärge raputage viaali.
- Tõmmake viaalist välja 20 ml (500 mg) retifanlimabi kontsentrati ja viige see üle intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1,4 mg/ml kuni 10 mg/ml. Kasutada võib polüvinüülkloriidist (PVC) ja di-2-etüülheksüülfalaadist (DEHP), polüolefiinkopolümeerist, polüamiidiga polüolefiinist või etüleenvinüülatsetaadist infusioonikotte.
- Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge raputage infusioonikotti.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus pärast valmistamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on selle keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud:
 - 8 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) (kaasa arvatud infusiooniaeg).
 - VÕI
 - 24 tunni jooksul külmkapis temperatuuril (2 °C...8 °C). Kui seda säilitatakse külmikus, laske lahjendatud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Lahjendatud lahus tuleb manustada 4 tunni jooksul (kaasa arvatud infusiooniaeg) pärast külmkapist väljavõtmist. Mitte lasta külmuda.
- Kui lahjendatud lahus on värvi muutnud või sisaldab võõrosakesi, mis erinevad poolläbipaistvatest või valgetest osakeste jääkidest, tuleb lahus hävitada.
- Retifanlimabi lahust manustatakse 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, kasutades steriilset, apürogeenset, vähese valgusiduvusega polüetersulfoonist, polüvinülideenfluoriidist või tselluloosatsetaadist 0,2–5-mikronist liinisisesest või välist filtrit või 15-mikronist liinisisesest või välist filtrit.
- Ärge manustage teisi ravimpreparaate koos sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

- Retifanlimab on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks; hävitage viaali allesjäänud osa.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.