

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYNYZ 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg retifanlimabo.

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg retifanlimabo.

Retifanlimabas yra humanizuotasis monokloninis G4 imunoglobulinas (IgG4), antikūnas programuotos ląstelių žūties baltymui-1 (PD-1), gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininių žiurkėnukų kiaušidžių (CHO) ląstelių suspensijos kultūroje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Tirpalas yra nuo skaidraus iki švelniai opalinio, nuo bespalvio iki šviesiai gelsvos spalvos, pH 5,1, osmolališkumas – nuo 275 iki 355 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZYNYZ skirtas kaip monoterapija pirmojo pasirinkimo gydymui pacientams, sergantiems metastazavusia ar recidyvuojančia lokaliai progresavusia Merkelio ląstelių karcinoma (*angl. Merkel cell carcinoma, MMC*), kurios chirurginis ar spindulinis gydymas buvo nesėkmingas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 500 mg retifanlimabo kas 4 savaites, suleidžiama į veną per 30 minučių trukmės infuziją. Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo iki 2 metų.

Dozės keitimas

Retifanlimabo dozės didinti ar mažinti nereikia.

Rekomenduojamos dozės keitimas valdant nepageidaujamas imunines reakcijas pateiktas 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojamos dozės keitimas

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Kolitas	2-ojo ar 3-iojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	Pasikartojantis 3-iojo laipsnio ar 4-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Hepatitis, kai kepenyse naviko nėra ARBA Padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis	3-iojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas arba ALT aktyvumas daugiau nei 3 kartus, bet mažiau nei 8 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) ARBA Bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 1,5 karto, bet mažiau nei 3 kartus viršija VNR	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio. Jeigu paskyrus steroidus per 12 savaičių būklė negerėja arba per 12 savaičių pradėjus gydymą steroidais prednizono dozės negalima sumažinti iki mažiau nei 10 mg per parą (ar lygiavertės dozės), vaistinio preparato vartojimą nutraukti.
	4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas arba ALT aktyvumas daugiau nei 8 kartus viršija VNR ARBA Bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Hepatitis, kai navikas pažeidė kepenis ARBA Padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis	3-iojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas arba ALT aktyvumas daugiau nei 5 kartus, bet mažiau nei 10 kartų viršija VNR ARBA Bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 1,5 karto, bet ne daugiau nei 3 kartus viršija VNR	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio. Jeigu paskyrus steroidus per 12 savaičių būklė negerėja arba per 12 savaičių pradėjus gydymą steroidais prednizono dozės negalima sumažinti iki mažiau nei 10 mg per parą (ar lygiavertės dozės), vaistinio preparato vartojimą nutraukti.
	4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimas arba ALT aktyvumas daugiau nei 10 kartų viršija VNR ARBA Bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Endokrinopatijos • Antinksčių nepakankamumas	2-ojo laipsnio antinksčių nepakankamumas	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotirozė • Hipertirozė • 1-ojo tipo cukrinis diabetas • Hiperglikemija • Hipofizitas 		0-1 laipsnio arba klinikinė būklė taps stabili.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio antinksčių nepakankamumas	<p>Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.</p> <p>Jeigu paskyrus steroidus per 12 savaičių būklė negerėja arba per 12 savaičių pradėjus gydymą steroidais prednizono dozės negalima sumažinti iki mažiau nei 10 mg per parą (ar lygiavertės dozės), vaistinio preparato vartojimą nutraukti.</p>
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipotirozė	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio arba klinikinė būklė taps stabili.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertirozė	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio arba klinikinė būklė taps stabili.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio 1 tipo cukrinis diabetas (ar hiperglikemija)	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio arba klinikinė būklė taps stabili.
	2-ojo laipsnio hipofizitas (besimptomis)	<p>Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.</p> <p>Gydymą galima tęsti paskyrus hormonų pakaitinę terapiją.</p>
	2-ojo laipsnio hipofizitas (simptominis, pvz., galvos skausmas, regos sutrikimai)	<p>Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.</p> <p>Gydymą galima tęsti paskyrus hormonų pakaitinę terapiją, jei reikia, ir užbaigus steroidų dozės mažinimą.</p>
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipofizitas (simptominis)	<p>Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.</p> <p>Jeigu paskyrus steroidus per 12 savaičių būklė negerėja arba per 12 savaičių pradėjus gydymą</p>

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
		steroidais prednizono dozės negalima sumažinti iki mažiau nei 10 mg per parą (ar lygiavertės dozės), vaistinio preparato vartojimą nutraukti.
Nefritas, lydimas inkstų funkcijos sutrikimo	2-ojo laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui ^b
Odos reakcijos	3-iojo laipsnio ar įtariamas Stivenso-Džonsono sindromas (SJS) arba įtariama toksinė epidermio nekrolizė (TEN) Pastovi 2-ojo laipsnio (≥ 2 savaitės)	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	4-ojo laipsnio ar patvirtintas Stivenso-Džonsono sindromas (SJS) arba patvirtinta toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Miokarditas	Patvirtintas 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Kitos nepageidaujamos imuninės reakcijos (įskaitant miozitą, encefalitą, demielinizuojančią neuropatiją, Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromą, sarkoidozę, autoimuninę hemolizinę anemiją, pankreatitą, uveitą, diabetinę ketoacidozę, artralgią)	3-iojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	4-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Pastovios 2-ojo ar 3-iojo laipsnio nepageidaujamos imuninės reakcijos (išskyrus endokrinopatijas)	2-ojo ar 3-iojo laipsnio (≥ 12 savaičių po paskutinės dozės) Pasikartojanti 3-iojo ar 4-ojo laipsnio Pasikartojantis 2-ojo laipsnio pneumonitas	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
Su infuzija susijusios reakcijos	1-ojo laipsnio	Infuziją nutraukite arba sumažinkite infuzijos greitį.
	2-ojo laipsnio	Pasireiškus pirmą kartą: nutraukite infuziją ir, jei simptomai per 1 valandą išnyksta, tęskite toliau infuziją 50 % mažesniu greičiu. Vėlesnis pasireiškimas: po rekomenduojamos profilaktikos

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
		vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.
	3-iojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui. Jeigu pacientas reaguoja į simptominių gydymą ir (arba) trumpalaikį infuzijos nutraukimą, gydymo retifanlimabu visam laikui nutraukti nereikia.
	4-ojo laipsnio	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui.

AST – aspartato aminotferazė; ALT – alanino aminotferazė; VNR – viršutinė normos riba; TB – bendrasis bilirubinas; SJS – Stivenso-Džonsono sindromas; TEN – toksinė epidermio nekrolizė.

^a Toksinio poveikio vertinimas vadovaujantis Nacionalinio vėžio instituto (NCI) Bendraisiais nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijais (CTCAE), v5.

^b Gydymą nutraukti visam laikui, tik jei retifanlimabas tiesiogiai sukėlė toksinį poveikį inkstams.

Paciento kortelė

Visi ZYNYZ skiriantys asmenys turi būti susipažinę su paciento kortele, kurioje paaiškinta, kaip elgtis, jei pasireikštų nepageidaujamos imuninės reakcijos simptomų, ir tai paaiškinti pacientams. Kiekvienam retifanlimabu gydomam pacientui bus pateikta paciento kortelė.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) patiriančius pacientus nepakanka, taip pat nėra duomenų apie galutinės stadijos inkstų liga sergančius pacientus, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergančius pacientus nepakanka, taip pat nėra duomenų apie sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančius pacientus, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, sergantiems Merkelio ląstelių karcinoma, retifanlimabo vartojimas neaktualus.

Vartojimo metodas

ZYNYZ skirtas leisti į veną. Jį reikia praskiesti ir per 30 minučių trunkančią infuziją suleisti į veną.

Visą ZYNYZ dozę (boliuą) iš karto leisti į veną negalima.

ZYNYZ galima suleisti per intraveninį vamzdelį su steriliu nepirogeniniu menkai baltymus sujungiančiu polietersulfono, polivinilidenfluorido arba celiuliozės acetato 0,2–0,5 mikronų į vamzdelį

įmontuotu ar pridėdamu filtru arba su 15 mikronų į vamzdelį įmontuotu tinkleliu arba pridėdamu filtru. Kitų vaistinių preparatų naudojant tą patį infuzijos vamzdelį leisti negalima.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nepageidaujamos imuninės reakcijos

Retifanlimabu gydomiems pacientams gali pasireikšti nepageidujamų imuninių reakcijų, kurios gali būti sunkios ar sukelti mirtį. Nepageidujamų imuninių reakcijų gali pasireikšti bet kuriame organe ar audinyje, jos gali vienu metu paveikti daugiau nei vieną kūno sistemą. Nors nepageidujamos imuninės reakcijos dažniausiai pasireiškia per gydymo laikotarpį, simptomų taip pat gali pasireikšti nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Tarp šiame skyriuje išvardytų svarbių nepageidujamų imuninių reakcijų pateko ne visos galimos imuninės reakcijos.

Kad retifanlimabas būtų vartojamas saugiai, labai svarbu anksti atpažinti ir valdyti nepageidujamas imunines reakcijas. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia nepageidujamų imuninių reakcijų požymių ir simptomų. Pradedant gydyti ir periodiškai per gydymo laikotarpį reikia įvertinti kraujo rodiklius, įskaitant kepenų ir skydliaukės funkcijos tyrimus. Įtarus su imuniniu atsaku susijusią nepageidujamą reakciją, pacientą būtina įvertinti, įskaitant konsultacijas su specialistais, kad būtų galima patvirtinti reakcijos etiologiją ar atmesti kitas priežastis.

Atsižvelgiant į nepageidujamos reakcijos sunkumą, gydymą retifanlimabu reikia trumpam ar visam laikui nutraukti ir skirti kortikosteroidus (1–2 mg/kg per parą ar lygiavertę dozę) arba kitą tinkamą gydymą. Reakcijai palengvėjus iki ≤ 1 laipsnio, reikia pradėti mažinti kortikosteroidų dozę jų vartojimą tęsiant mažiausiai 1 mėnesį (žr. 1 lentelę).

Imuninis pneumonitas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio pneumonito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia pneumonito požymių ir simptomų. Įtarus pneumonitą, diagnozę reikia patvirtinti radiologiniais tyrimais ir atmesti kitas priežastis. Pacientų būklę reikia valdyti koreguojant gydymą retifanlimabu ir skiriant kortikosteroidus (žr. 1 lentelę).

Imuninis kolitas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio kolito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia kolito požymių ir simptomų, o būklę reikia valdyti koreguojant gydymą retifanlimabu ir skiriant vaistinius preparatus nuo viduriavimo bei kortikosteroidus (žr. 1 lentelę).

Imuninis hepatitas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio hepatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti ir reguliariai per gydymo laikotarpį, atsižvelgiant į klinikinių vertinimų rezultatus, reikia stebėti, ar nepakito pacientų kepenų tyrimų rodikliai, o būklę valdyti koreguojant gydymą retifanlimabu ir skiriant kortikosteroidus (žr. 1 lentelę). Pasireiškus 1-ojo laipsnio hepatitui, kepenų cheminius rodiklius reikia stebėti mažiausiai du kartus per savaitę, kol kepenų tyrimų rezultatai grįš į pradinio vertinimo lygį.

Imuninės endokrinopatijos

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota su imuninių endokrinopatijų, įskaitant hipotirozę, hipertirozę, antinksčių nepakankamumą, hipofizitą ir diabetinę ketoacidozę, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti ir reguliariai per gydymo laikotarpį pacientus, kaip numatyta, atsižvelgiant į simptomus ir (arba) skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio mažėjimą, reikia stebėti, ar nekinta skydliaukės funkcijos ir kortizolio tyrimų rezultatai.

Hipotirozė ir hipertirozė

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninė hipotirozė ir hipertirozė (įskaitant tiroiditą). Imuninę hipotirozę ir hipertirozę (įskaitant tiroiditą) reikia kontroliuoti koreguojant gydymą retifanlimabu, kaip rekomenduojama 1 lentelėje.

Hipofizitas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio hipofizito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia hipofizito požymių ir simptomų, o būklę valdyti koreguojant gydymą retifanlimabu ir skiriant kortikosteroidus bei hormonų pakaitinę terapiją, atsižvelgiant į klinikines indikacijas (žr. 1 lentelę).

Antinksčių nepakankamumas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio antinksčių nepakankamumo atvejų. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų, o būklę valdyti skiriant kortikosteroidus ir hormonų pakaitinę terapiją, atsižvelgiant į klinikines indikacijas (žr. 1 lentelę).

1 tipo cukrinis diabetas

Retifanlimabu gydomiems pacientams pasireiškė imuninis 1 tipo cukrinis diabetas. Pacientus, remiantis klinikiniu vertinimu, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškė hiperglikemija bei cukrinio diabeto požymių ir simptomų, o jų būklę kontroliuoti skiriant geriamuosius hiperglikemiją mažinančius vaistinius preparatus ar insuliną ir koreguojant gydymą retifanlimabu (žr. 1 lentelę).

Imuninis nefritas

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninio nefrito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientų inkstų funkciją, o jų būklę kontroliuoti koreguojant gydymą retifanlimabu ir skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės odos reakcijos

Retifanlimabą vartojantiems pacientams buvo užregistruota imuninių odos reakcijų, pavyzdžiui, toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.8 skyrių). PD-1 inhibitoriais gydomiems pacientams pasireiškė Stivenso-Džonsono sindromas. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia odos reakcijos požymių ir simptomų. Imunines odos reakcijas reikia kontroliuoti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems praeityje vartojant tikslinius inhibitorius pasireiškė sunki ar gyvybei grėsminga nepageidaujama odos reakcija, retifanlimabą reikia skirti apdairiai.

Kitos nepageidaujamos imuninės reakcijos

Klinikiniuose tyrimuose retifanlimabą vartojusiems pacientams užregistruota klinikiniu požiūriu reikšmingų imuninių nepageidaujamų reakcijų: uveitas, artritas, miozitas, demielinizuojanti polineuropatija (pvz., Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromas, pankreatitas ir miokarditas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia imuninių nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, o jų būklę kontroliuoti koreguojant gydymą retifanlimabu, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Su infuzija susijusios reakcijos

Panašiai, kaip ir kiti baltyminiai vaistiniai preparatai, retifanlimabas gali sukelti su infuzija susijusių reakcijų, kai kurios iš jų gali būti sunkios. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia su infuzija

susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą ir atsaką į gydymą, retifanlimabo vartojimą reikia sustabdyti, sumažinti infuzijos greitį arba gydymą nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems praėjusį baltyminių vaistinių preparatų infuzijas pasireiškė klinikiniu požiūriu reikšmingų reakcijų, reikia apsvarstyti galimybę skirti premedikaciją antipiretikais ir (arba) antihistamininiais vaistiniais preparatais (žr. 4.8 skyrių).

Su transplantacija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Solidinio organo transplantato atmetimas

Po vaistinio preparato registracijos PD-1 inhibitoriais gydomiems pacientams užregistruotas solidinių organų transplantato atmetimas. Gydymas retifanlimabu solidinio organo transplantato recipientams gali padidinti atmetimo riziką. Šiems pacientams reikia įvertinti gydymo retifanlimabu naudą ir galimą organo atmetimo riziką.

Alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (angl. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) komplikacijos

Pacientams, kuriems prieš gydant ar po gydymo PD-1/PD-L1 blokuojančiais antikūnais atlikta alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (HSCT), gali pasireikšti mirtinų ir kitų sunkių komplikacijų. Su transplantacija susijusios komplikacijos gali būti didelio aktyvumo transplantato prieš šeimininką liga (GvHD), ūminė GvHD, lėtinė GvHD, kepenų venų okliuzinė liga po sumažinto intensyvumo kondicionavimo ir febrilinio sindromo, dėl kurio reikia skirti steroidus (kai infekcijos priežastis nenustatyta). Šios komplikacijos gali išsivystyti nepaisant tarp PD-1/PD-L1 blokados ir alogeninės HSCT skiriamo gydymo. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto su transplantacija susijusių komplikacijų; gali prireikti skubios intervencijos. Prieš ir po HSCT įvertinkite gydymo PD-1/PD-L1 blokuojančių antikūnų vaistiniais preparatais naudą ir riziką.

Klinikinėje programoje nedalyvavę pacientai

Iš klinikinės programos buvo pašalinti toliau nurodytos būklės pacientai: funkcinė būklė, pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. „Eastern Cooperative Oncology Group“, ECOG) skalę įvertinta ≥ 2 balais; simptominės metastazės centrinėje nervų sistemoje; anksčiau skirta imunoterapija arba nustatyta autoimuninė liga, kurią reikia gydyti imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais; per pastaruosius 3 metus diagnozuota kita onkologinė liga; organo transplantacija arba aktyvus infekcinis hepatitas. Taip pat nedalyvavo pacientai, sergantys nekontroliuojama ŽIV infekcija (CD4+ kiekis < 300 ląstelių/ μ l, aptinkamas virusų kiekis arba negydomi labai veiksmingais priešvirusiniais vaistiniais preparatais).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių retifanlimabo vaistinių preparatų sąveikos farmakokinetikos tyrimų neatlikta. Kadangi retifanlimabas pašalinamas iš kraujotakos katabolizmo būdu, metabolinės vaistinio preparato sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nesitikima.

Prieš pradėdant gydymą retifanlimabu reikia vengti vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidus ar imunosupresantus, išskyrus fiziologines sisteminių kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą prednizono ar lygiavertė dozė), nes jie gali trikdyti retifanlimabo farmakodinaminį aktyvumą ir veiksmingumą. Tačiau sisteminio poveikio kortikosteroidus ar kitus imunosupresantus galima skirti pradėjus vartoti retifanlimabą, siekiant kontroliuoti nepageidaujamas imunines reakcijas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nesitikima, kad retifanlimabas galėtų sukelti su vaistinių preparatų transporteriais ar CYP fermentais susijusių vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką ar joje dalyvautų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos (vaikų galinčios turėti) moterys/kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą per gydymo retifanlimabu laikotarpį ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutinės retifanlimabo dozės suvartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie retifanlimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimų su retifanlimabu neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad PD-1/PD-L1 kelio blokavimas gali padidinti besivystančio vaisiaus imuninio atmetimo, taigi ir vaisiaus žūties riziką. Todėl, atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, nėščioms moterims skiriamas retifanlimabas gali pakenkti vaisiui. Yra žinoma, kad žmogaus IgG4 imunoglobulinai prasiskverbia per placentą, taigi retifanlimabas iš motinos gali būti perduotas besivystančiam vaisiui. ZYNYZ nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar retifanlimabas išsiskiria į motinos pieną. Informacijos apie retifanlimabo patekimą į gyvūnų pieną nepakanka.

Yra žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną per pirmąsias paras po gimimo, o vėliau jų koncentracija mažėja, taigi per šį trumpą laikotarpį rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima. Šiuo konkrečiu laikotarpiu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui bei gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo retifanlimabu. Vėliau, jei reikia klinikinio požiūriu, retifanlimabo vartojimą žindymo laikotarpiu galima tęsti.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą retifanlimabo poveikį vaisingumui nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimų, skirtų įvertinti retifanlimabo poveikį vaisingumui, neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ZYNYZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Kadangi gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių), pacientams reikia patarti atsargiai vairuoti ir valdyti mechanizmus, kol įsitikins, kad retifanlimabas jiems nepageidaujamo poveikio nesukelia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant retifanlimabą pasireiškė nepageidaujamų imuninių reakcijų. Dauguma jų, įskaitant sunkias reakcijas, praėjo paskyrus tinkamą gydymą vaistiniaisiais preparatais arba nutraukus retifanlimabo vartojimą (žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apribūdinimas“ toliau).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis (35,4 %), išbėrimas (18,8 %), viduriavimas (18,6 %), anemija (16,2 %), niežėjimas (15,9 %), artralgija (13,3 %), vidurių užkietėjimas (13,3 %), pykinimas (13,3%), karščiavimas (13,1 %) ir apetito sumažėjimas (12,6 %). Sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 11,7 % pacientų; sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo imuninės nepageidaujamos reakcijos.

Dėl nepageidaujamų reakcijų ZYNYZ vartojimą visam laikui nutraukė 8 % pacientų; daugumai jų pasireiškė imuninių reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Retifanlimabo saugumas buvo įvertintas 452 pacientams, kuriems diagnozuoti išplitę solidiniai navikai; šie pacientai vartojo rekomenduojamą 500 mg dozę kas 4 savaites, įskaitant 107 pacientus, sergančius metastazavusia ar recidyvuojančia lokaliai progresavusia MCC. Gydymo trukmės mediana buvo 5,4 mėn. (intervalas: nuo 1 dienos iki 27 mėnesių). Toliau nurodytas dažnis grindžiamas visomis

užregistruotomis vaistinio preparato sukeltomis nepageidaujamos reakcijomis, nepaisant tyrėjo pateikto priežastinio ryšio vertinimo.

Reakcijos pateikiamos pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnumo tvarka.

2 lentelė. Retifanlimabu gydomiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (n = 452)

Organų sistemos klasė	Visų sunkumo laipsnių reakcijų dažnis	3-4 laipsnio reakcijų dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Anemija ^a	Dažnas Anemija ^a
Endokrininiai sutrikimai	Dažnas Hipotirozė Hipertirozė Nedažnas Antinksčių nepakankamumas Tiroiditas ^b Hipofizitas 1 tipo cukrinis diabetas ^c	Nedažnas Antinksčių nepakankamumas Hipofizitas 1 tipo cukrinis diabetas ^c
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas Sumažėjęs apetitas	Nedažnas Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Parestezija Nedažnas Polineuropatija ^d Radikulopatija Balso stygų paralyžius	Nedažnas Polineuropatija ^d Radikulopatija
Akių sutrikimai	Nedažnas Uveitas ^e Keratitis	Nedažnas Uveitas ^e
Širdies sutrikimai	Nedažnas Perikarditas Miokarditas	Nedažnas Miokarditas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Pneumonitas ^f	Nedažnas Pneumonitas ^f
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Viduriavimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Dažnas Kolitas ^g Nedažnas Pankreatitas	Nedažnas Viduriavimas Pankreatitas Kolitas ^g
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Hepatoceliulinė pažaida Hepatitis ^h Nedažnas Hiperbilirubinemija Cholangitas	Nedažnas Hepatitis ^h Hepatoceliulinė pažaida Cholangitas Hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas Išbėrimas ⁱ Niežėjimas	Dažnas Išbėrimas ⁱ

Organų sistemos klasė	Visų sunkumo laipsnių reakcijų dažnis	3-4 laipsnio reakcijų dažnis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Artralgija Nedažnas Artritas ^j Miozitas Eozinofilinis fascitas Reumatinė polimialgija	Nedažnas Artralgija Artritas ^j Miozitas Eozinofilinis fascitas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas Inkstų nepakankamumas Nedažnas Kanalėlių ir intersticinio audinio nefritas	Nedažnas Ūminis inkstų pažeidimas Kanalėlių ir intersticinio audinio nefritas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Nuovargis ^k Karščiavimas	Dažnas Nuovargis ^k Nedažnas Karščiavimas
Tyrimai	Dažnas Padidėjęs transaminazių aktyvumas ^l Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs amilazės aktyvumas Padidėjęs lipazės aktyvumas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje Nedažnas Sumažėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje	Dažnas Padidėjęs transaminazių aktyvumas ^l Nedažnas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Padidėjęs lipazės aktyvumas Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs amilazės aktyvumas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas Su infuzija susijusi reakcija ^m	Nedažnas Su infuzija susijusi reakcija ^m

^a Įskaitant anemiją, geležies stokos anemiją, piktybinės ligos sukeltą anemiją ir vitamino B12 stokos anemiją

^b Įskaitant tiroiditą ir autoimuninį tiroiditą

^c Įskaitant diabetinę ketoacidozę

^d Įskaitant polineuropatiją ir demielinizuojančią polineuropatiją

^e Įskaitant uveitą ir iritą

^f Įskaitant pneumonitą, intersticinę plaučių ligą, organizuojančią pneumoniją ir plaučių infiltraciją

^g Įskaitant kolitą ir imuninį enterokolitą

^h Įskaitant hepatitą ir autoimuninį hepatitą

ⁱ Įskaitant išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, eritematozinį išbėrimą, išbėrimą su niežėjimu, dermatitą, žvynelinę, makulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, plokščiąją kerpligę, pustulinį išbėrimą, pūslinį dermatitą, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir toksinį odos išbėrimą

^j Įskaitant artritą ir poliartritą

^k Įskaitant asteniją ir nuovargį

^l Įskaitant padidėjusį transaminazių aktyvumą, padidėjusį alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės aktyvumą

^m Įskaitant padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams ir su infuzija susijusią reakciją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau aprašytos atrinktos nepageidaujamos reakcijos grindžiamos retifanlimabo saugumu jungtinėje saugos populiacijoje, kurią sudarė 452 pacientai, sergantys išplitusiais solidiniais navikais, įskaitant sergančiuosius metastazavusia ar recidyvuojančia lokaliai progresavusia MCC. Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos aprašytos 4.2 skyriuje.

Nepageidaujamos imuninės reakcijos (žr. 4.4 skyrių)

Imuninis pneumonitas

Imuninis pneumonitas pasireiškė 3,1 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 1,3 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, 0,9 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija, ir 0,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 5-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki pneumonito pasireiškimo mediana buvo 100 parų (intervalas: 43–673 paros). Dėl pneumonito gydymą retifanlimabu nutraukė 0,2 % pacientų. 71,4 % pneumonitu sergančių pacientų buvo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais. Nuo pneumonito pasveiko 76,8 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 37 paros (intervalas: 9–104 paros).

Imuninis kolitas

Imuninis kolitas pasireiškė 2,7 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 1,1 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija, ir 0,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 4-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki kolito pasireiškimo mediana buvo 165,5 paros (intervalas: 11–749 paros). Dėl kolito gydymą retifanlimabu nutraukė 0,9 % pacientų. 75,4 % kolitu sergančių pacientų buvo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais, o 8,3 % pacientų vartojo kitą imunosupresantą (infliksimabą). Nuo kolito pasveiko 66,7 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 83,5 paros (intervalas: 15–675 paros).

Imuninis nefritas

Imuninis nefritas pasireiškė 2 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, 1,1 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija, ir 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 4-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki nefrito pasireiškimo mediana buvo 176 paros (intervalas: 15–515 parų). Dėl nefrito gydymą retifanlimabu nutraukė 1,1 % pacientų. 66,7 % nefritu sergančių pacientų buvo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais. Nuo nefrito pasveiko 44,4 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 22,5 paros (intervalas: 9–136 paros).

Imuninės endokrinopatijos

Hipotirozė pasireiškė 10,2 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 4,9 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki nefrito pasireiškimo mediana buvo 88 paros (intervalas: 1–505 paros). Nė vienu atveju gydymo retifanlimabu nutraukti nereikėjo. Hipotirozė praėjo 32,6 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 56 paros (intervalas: 2–224 paros).

Hipertirozė pasireiškė 5,8 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 2,7 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki hipertirozės pasireiškimo mediana buvo 55,5 paros (intervalas: 5–575 paros). Nė vienu atveju gydymo retifanlimabu nutraukti nereikėjo. Hipertirozė praėjo 61,5 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 74 paros (intervalas: 15–295 paros).

Hipofizitas pasireiškė 0,7 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, ir 0,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija. Laiko iki hipofizito pasireiškimo mediana buvo 308 paros (intervalas: 266–377 paros). Dėl hipofizito gydymą retifanlimabu nutraukė 0,2 % pacientų. Nuo hipofizito pasveiko 33,3 % pacientų, laikas iki pasveikimo buvo 6 paros.

Antinksčių nepakankamumas pasireiškė 0,9 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, ir 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija. Laiko iki antinksčių nepakankamumo pasireiškimo mediana buvo 220,5 paros (intervalas: 146–275 paros). Nė vienu atveju gydymo retifanlimabu nutraukti nereikėjo. Nuo antinksčių nepakankamumo pasveiko 25 % pacientų, laikas iki pasveikimo buvo 12 parų.

I tipo cukrinis diabetas, pasireiškiantis diabetine ketoacidoze (3-iojo laipsnio), išsivystė 0,2 % retifanlimabą vartojusių pacientų. Laikas iki diabetinės ketoacidozės išsivystymo buvo 284 paros. Dėl šio įvykio gydymo nutraukti nereikėjo, sutrikimas praėjo per 6 paras.

Imuninis hepatitas

Imuninis hepatitas pasireiškė 3,5 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 0,9 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, 2,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija, ir 0,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 4-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki hepatito išsivystymo mediana buvo 70,5 paros (intervalas: 8–580 parų) Dėl hepatito gydymą retifanlimabu nutraukė 1,5 % pacientų. 81,3 % hepatitu sergančių pacientų buvo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais, o 6,3 % pacientų vartojo kitą imunosupresantą (mikofenolato mofetilį). Nuo hepatito pasveiko 56,3 % pacientų, laiko iki pasveikimo mediana buvo 22 paros (intervalas: 6–104 paros).

Imuninės odos reakcijos

Imuninių odos reakcijų pasireiškė 9,5 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 8 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, 1,1 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija, ir 0,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 4-ojo laipsnio reakcija. Laiko iki odos reakcijų pasireiškimo mediana buvo 86 paros (intervalas: 2–589 paros). Dėl odos reakcijų gydymą retifanlimabu nutraukė 0,7 % pacientų. 32,6 % odos reakcijų patyrusių pacientų buvo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais. Odos reakcijos išnyko 72,1 % pacientų, laiko iki išnykimo mediana buvo 37 paros (intervalas: 3–470 parų).

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 6,2 % retifanlimabu gydytų pacientų, įskaitant 2,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio reakcija, ir 0,4 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio reakcija. Dėl su infuzija susijusių reakcijų gydymą retifanlimabu nutraukė 0,4 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavusius pacientus būtina atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, PD-1/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties baltymo 1 / žūties ligando 1) inhibitoriai. ATC kodas – L01FF10

Veikimo mechanizmas

Retifanlimabas yra imunoglobulinas G4 (IgG4), monokloninis antikūnas, kuris jungiasi su programuotos žūties receptoriumi-1 (PD-1) ir blokuoja jo sąveiką su jo ligandais PD-L1 ir PD-L2. PD-1 susijungus su jo ligandais PD-L1 ir PD-L2, kuriuos ekspresuoja antigenus pateikiančios ląstelės ir kurių galima rasti ant naviko ląstelių ir (arba) kitų naviko aplinkoje esančių ląstelių, blokuojama T ląstelių funkcija, pavyzdžiui, proliferacija, citokinų sekrecija ir citotoksinis aktyvumas. Retifanlimabas jungiasi su PD-1 receptoriumi, blokuoja jo sąveiką su ligandais PD-L1 ir PD-L2 ir padidina T ląstelių aktyvumą.

Farmakodinaminis poveikis

Imunogeniškumas

Antikūnų vaistiniam preparatui (*angl.*, *anti drug antibodies, ADA*) aptinkama nedažnai. Įrodymų apie ADA įtaką farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui negauta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Retifanlimabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas PODIUM-201 tyrime; tai buvo atviras vienos grupės keliuose regionuose atliekamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys metastazavusia ar recidyvuojančia lokaliai progresavusia MCC, kuriems praeityje sisteminio gydymo nuo išplitusios ligos neskirta. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, kurie serga aktyvia autoimunine liga ar kuriems reikėjo imuninę sistemą slopinančio gydymo, taip pat kurie serga sunkiu hepatitu ar inkstų funkcijos sutrikimu, klinikiu požiūriu reikšminga širdies liga, yra po transplantacijos arba kurių būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (*angl.* „*Eastern Cooperative Oncology Group*“, *ECOG*) skalę įvertinta ≥ 2 balais. Į tyrimą taip pat neįtraukti ŽIV užsikrėtę pacientai, kurių organizme virusų kiekis neaptinkamas, CD4+ kiekis ≥ 300 ląstelių/mikrolitre, gydomi priešretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais.

Pacientai ilgiausiai 2 metus iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo vartojo 500 mg retifanlimabo kas 4 savaites. Veiksmingumo vertinimas buvo atliekamas kas 8 savaites per pirmuosius gydymo metus ir vėliau kas 12 savaitių. Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo patvirtinto objektyvaus atsako dažnis; jį ir atsako trukmę vertino nepriklausomas centrinis priežiūros komitetas, vadovaudamasis solidinių navikų atsako į gydymą kriterijais (*angl.* *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*), v1.1. Visų pacientų tęstinis atsakas buvo stebimas mažiausiai 12 mėnesių.

Iš viso veiksmingumas buvo analizuojamas 101 pacientų grupėje. Į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 71,1 metai (intervalas: 38–90 metų), 39 pacientai (39 %) buvo 75 metų amžiaus ar vyresni; 67,3 % pacientų buvo vyrai, visi, išskyrus vieną pacientą buvo europidai, jų funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (*angl.* „*Eastern Cooperative Oncology Group*“, *ECOG*) skalę įvertinta 0 (73,3 %) arba 1 (26,7 %). Trisdešimt septyniems pacientams anksčiau buvo skirtas spindulinis gydymas, o 68,3 % – atlikta chirurginė operacija. Devyniasdešimt procentų pacientų diagnozuota metastazavusi liga. Vienas pacientas buvo užsikrėtęs ŽIV. Daugumoje tirtų navikų mėginių (72,3 %) rastas Merkelio ląstelių poliomos virusas (MCPyV).

Apibendrinti veiksmingumo rezultatai pateikti 3 lentelėje. Gydymo trukmės mediana buvo 10,3 mėn. (intervalas: nuo 1 dienos iki 24,8 mėnesio).

3 lentelė. PODIUM-201 tyrimo veiksmingumo rezultatai metastazavusia ar recidyvuojančia lokaliai progresavusia MCC sergantiems pacientams

Kriterijus	ZYNYZ (n = 101)
Objektyvaus atsako dažnis	
Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI)	53,5 % (43,3, 63,5)
Visiškas atsakas	16,8 %
Dalinis atsakas	36,6 %
Atsako trukmė	
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	25,3 (14,2, NE)
Minimali, maksimali (mėnesiai)	1,1, 38,7+

PI – pasikliautinis intervalas; NE – neapskaičiuojamas; + nurodo tęstinį atsaką. Stebėjimo trukmės mediana: 17,6 mėnesio (intervalas: 1,1–38,7 mėn.).

Veiksmingumas ir PD-L1/MCPyV būklė

Klinikinis aktyvumas buvo nustatytas nepaisant PD-L1 ar MCPyV būklės. 4 lentelėje apibendrintas objektyvaus atsako dažnis atsižvelgiant į PD-L1 raišką navike ir MCPyV būklę chemoterapija negydytiems MCC sergantiems pacientams su centrinio biologinio žymens rezultatais PODIUM-201 tyrime.

4 lentelė. Objektyvaus atsako dažnis atsižvelgiant į PD-L1 raišką navike ir MCPyV būklę

	ZYNYZ Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI) N = 101
PD-L1 raiška^a, kai ribinė vertė yra ≥ 1 %	
Teigiama (n = 83)	57,8 % (46,5, 68,6)
Neigiama arba nėra (n = 18)	33,3 % (13,3, 59,0)
MCPyV būklė	
Teigiama (n = 73)	52,1 % (40, 63,9)
Neigiama, neaiški, arba nėra (n = 28)	57,1 % (37,2, 75,5)

MCPyV – Merkelio ląstelių poliomos virusas.

^a PD-L1 raiška buvo nustatyta IHC metodu, taikant bendrojo teigiamo balo (BTB) interpretavimą.

Senyvų žmonių populiacija

Iš 101 retifanlimabu gydyto paciento veiksmingumo populiacijoje 76,2 % (77/101) pacientų buvo 65 metų amžiaus ar vyresni ir 38,6 % (39/101) buvo 75 metų amžius ar vyresni. Objektyvaus atsako rodiklis šiose amžiaus grupėse buvo atitinkamai 55,8 % (95 % PI: 44,1, 67,2) ir 48,7 % (95 % PI: 32,4, 65,2).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ZYNYZ vartojimo MCC gydyti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Retifanlimabo farmakokinetika (FK) buvo apibūdinta atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę naudojant koncentracijos duomenis, surinktus iš 634 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų, kurie vartojo retifanlimabą po 1, 3 10 mg/kg kas 2 savaites, po 375 mg kas 3 savaites ar po 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg ir 750 mg kas 4 savaites. Tiriamųjų dozių intervale plotas po laiko kreivė (AUC) buvo proporcingas dozei. C_{max} geometrinis vidurkis (CV%) ir AUC nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vartojant rekomenduojamą 500 mg dozę kas 4 savaites buvo 193 mg/l (24,1 %) ir 2 190 parai*mg/l (32,4 %).

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūrio vertės geometrinis vidurkis nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra 6,1 l (20,2 %).

Biotransformacija

Metabolinis retifanlimabo procesas neaprašytas. Tikimasi, kad retifanlimabas yra katabolizuojamas vykstant baltymų skilimo procesams.

Eliminacija

Farmakokinetikos analizės populiacijoje apskaičiuotoji retifanlimabo klirenso geometrinio vidurkio (CV%) vertė yra 0,314 l per parą (36 %), neatsižvelgiant į kintančio klirenso laiko dalį, o pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai 14,6 paros (31,5 %) ir 18,7 paros (28,7 %) po pirmosios dozės ir susidarius pusiausvyrinei koncentracijai.

Ypatingos populiacijos

Nemanoma, kad toliau išvardyti veiksniai gali turėti klinikiniu požiūriu reikšmingą įtaką retifanlimabo farmakokinetikai: amžius (intervalas: 18–94 metai), svoris (35–133 kg), lytis, rasė ar naviko ląstelių kiekis.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Inkštų funkcijos sutrikimo poveikis retifanlimabo klirensui buvo įvertintas atliekant populiacijos farmakokinetikos analizes įtraukiant pacientus, kuriems pasireiškė lengvas ($n = 277$) ar vidutinio sunkumo ($n = 142$) inkštų funkcijos sutrikimas (eGFR intervale nuo 89 iki 30 ml/min./1,73 m²; $n = 419$), palyginant su pacientais, kurių inkštų funkcija normali (eGFR ≥ 90 ml/min./1,73 m²; $n = 200$). Klinikiniu požiūriu reikšmingų retifanlimabo klirenso skirtumų nerasta. Apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus inkštų funkcijos sutrikimas ($n = 4$, mažiausias eGFR 26,0 ml/min./1,73 m²), duomenų nėra. Galutinės stadijos inkštų liga sergantiems pacientams retifanlimabo poveikis netirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis retifanlimabo klirensui buvo įvertintas atliekant populiacijos farmakokinetikos analizes įtraukiant pacientus, kuriems diagnozuotas lengvas ($n = 78$; TB > VNR iki 1,5 karto viršija VNR ar AST > VNR) kepenų funkcijos sutrikimas, palyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali ($n = 555$; TB ir AST \leq VNR). Klinikiniu požiūriu reikšmingų retifanlimabo klirenso skirtumų nerasta. Apie pacientus, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo ($n = 1$; TB nuo 1,5 iki 3,0 kartų viršija VNR ir bet koks AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų nepakanka. Retifanlimabo poveikis pacientams, kuriems pasireiškė sunkus (TB nuo 3,0 iki 10 kartų viršija VNR ir bet koks AST rodiklis) kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iki 13 savaičių trukmės tyrimuose su beždžionėmis vartojant gerokai didesnę nei rekomenduojamą 500 mg retifanlimabo dozę kas 4 savaites toksikologiniu požiūriu reikšmingų duomenų negauta. Tyrimų, skirtų įvertinti galimą retifanlimabo kancerogeninį ar genotoksinį poveikį, neatlikta. Tyrimų su gyvūnais, skirtų įvertinti toksinį retifanlimabo poveikį reprodukcijai ir vystymuisi, neatlikta. Pagrindinė PD-1/PD-L1 mechanizmo funkcija yra išsaugoti neštumą palaikant motinos imuninę toleranciją vaisiui. Pelių neštumo modeliuose PD-L1 signalo blokavimas sutrikdė vaisiaus toleravimą ir lėmė vaisiaus netekimą; todėl retifanlimabą vartojant neštumo laikotarpiu kyla persileidimo ar negyvo kūdikio gimimo rizika. Kaip nurodoma literatūroje, PD-1/PD-L1 signalo blokavimas šių gyvūnų palikuoniams apsigimimų nesukėlė; tačiau pelėms, kurioms buvo blokuoti PD-1 ir PD-L1, išsivystė imuninių sutrikimų. Remiantis vaistinio preparato veikimo mechanizmu, retifanlimabo poveikis vaisiui gali padidinti imuninių sutrikimų išsivystymo ar normalaus imuninio atsako pokyčio riziką.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas (pH koreguoti) (E262)
Ledinė acto rūgštis (E260)
Sacharozė
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kadangi suderinamumo tyrimų neatlikta, šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir (arba skiedikliais), išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Kitų vaistinių preparatų naudojant tą patį infuzijos vamzdelį leisti negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Praskiedus

Įrodyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus 24 val., o laikant kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C) išlieka stabilus 8 val.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Laikant nesuvartotą tirpalą, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas. Tirpalo nereikėtų laikyti ilgiau nei 24 val. 2–8 °C temperatūroje, nebent vaistas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas užkimštas „FluroTec®“ dengtu chlorbutilo gumos kamščiu, aliuminio sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu. Flakone yra 20 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimas ir vartojimas

- Parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių, ar nepakitusi spalva. Retifanlimabo tirpalas yra nuo skaidraus iki švelniai opalinio, nuo bespalvio iki šviesiai gelsvos spalvos. Be matomų dalelių. Jeigu tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos ar jame matoma dalelių, flakoną išmeskite.
- Flakono nepurtykite.
- Iš flakono pritraukite 20 ml (500 mg) retifanlimabo koncentrato ir perkelkite jį į intraveninės infuzijos maišelį, kuriame yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo injekcijoms ar gliukozės 50 mg/ml (5 %) tirpalo injekcijoms, ir paruoškite praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų nuo 1,4 mg/ml iki 10 mg/ml. Naudokite polivinilchlorido (PVC) ir di-2-etilheksilo ftalato (DEHP), poliolefino kopolimero, poliolefino su poliamidu ar etileno vinilacetato infuzijų maišelius.
- Praskiestą tirpalą išmaišykite švelniai vartydami. Infuzijos maišelio nepurtykite.
- Praskiestą tirpalą mikrobiologiniu požiūriu būtina suvartoti tuoj pat. Nesuvartotas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu lieka stabilus:
 - 8 val. laikant kambario temperatūroje (20–25 °C) (įskaitant infuzijos laiką).
ARBA
 - 24 val. laikant šaldytuve (2–8 °C). Jei laikėte šaldytuve, prieš vartodami leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki patalpos temperatūros. Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 4 val. (įskaitant infuzijos laiką) nuo jo išėmimo iš šaldytuvo. Negalima užšaldyti.
- Jeigu praskiesto tirpalo spalva pakito ar jame yra pašalinių dalelių, išskyrus permatomas ar baltas daleles, tirpalą išmeskite.

- Tirpalą suleiskite infuzija į veną per 30 minučių per intraveninį vamzdelį su steriliu nepirogeniniu menkai baltymus sujungiančiu polietersulfono, polivinilidenfluorido arba celiuliozės acetato 0,2–0,5 mikronų į vamzdelį įmontuotu ar pridėdamu filtru arba su 15 mikronų į vamzdelį įmontuotu tinkleliu arba pridėdamu filtru.
- Tuo pačiu infuzijos vamzdeliu kitų vaistinių preparatų leisti negalima.

Atliekų tvarkymas

- Retifanlimabas skirtas vienkartiniam vartojimui, flakone likusią nesuvartotą dalį išmeskite.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1800/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdamas teikti į rinką ZYNYZ kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas privalo su šalies kompetentingąja įstaiga susitarti dėl mokymo programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Mokymo programos tikslas yra sumažinti nepageidaujamų imuninių reakcijų riziką ir pagerinti ZYNYZ rizikos bei naudos santykį. Šios priemonės tikslas yra užtikrinti, kad informacija apie

paciento gydymą ZYNYZ ir svarbią nepageidaujamų imuninių reakcijų riziką visą laiką būtų žinoma pacientui ir tinkamai pasiektų susijusius sveikatos priežiūros specialistus. Paciento kortelėje pateikta informacija skirta nepageidaujamų imuninių reakcijų požymiams bei simptomams apibūdinti ir nurodyti tinkamiausiems veiksams, kuriuos turi atlikti pacientas ir jį gydantis sveikatos priežiūros specialistas.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, į kurią tiekiamas ZYNYZ, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, skirs ZYNYZ, galėtų pasinaudoti (jiems yra pateikta) toliau nurodyta mokomąja medžiaga:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė

Paciento kortelėje reikia pateikti toliau nurodytus pagrindinius teiginius:

- Įspėjimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kuriuo metu gydantiems pacientą, įskaitant skubiosios pagalbos atvejus, kad pacientas vartoja ZYNYZ.
- Kad vartojant ZYNYZ gali padidėti nepageidaujamų imuninių reakcijų rizika.
- Susirūpinimą dėl saugumo keliantys požymiai bei simptomai ir kada pagalbos reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.
- ZYNYZ paskyrusio specialisto kontaktinė informacija

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYNYZ 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui
retifanlimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg retifanlimabo (25 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: E262, E260, sacharozė, E433, injekcinis vanduo
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
500 mg / 20 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1800/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZYNYZ 500 mg sterilus koncentratas
retifanlimabas
Praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg / 20 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ZYNYZ 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui retifanlimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydančias gydytojas jums duos paciento kortelę. Kol vartojate ZYNYZ, šią kortelę visada turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZYNYZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZYNYZ
3. Kaip vartoti ZYNYZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZYNYZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZYNYZ ir kam jis vartojamas

ZYNYZ sudėtyje yra veikliosios medžiagos retifanlimabo, monokloninių antikūnų (baltymo, kuris atpažįsta organizme esančią specifinę tikslią medžiagą ir prie jos prisijungia). ZYNYZ padeda Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

ZYNYZ skiriamas suaugusiems gydyti nuo **Merkelio ląstelių karcinomos**, reto tipo **odos vėžio**. Jis skiriamas, kai vėžys išplita, sugrįžta arba jo negalima gydyti chirurginiais metodais ar spinduliais.

2. Kas žinotina prieš vartojant ZYNYZ

ZYNYZ vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija retifanlimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti ZYNYZ, jeigu:

- sergate liga, kai organizmo imuninė sistema kovoja su savomis ląstelėmis;
- Jums atlikta solidinio organo ar kaulų čiulpų (kamieninių ląstelių) transplantacija naudojant donoro kamienines ląsteles;
- pasireiškė plaučių ar kvėpavimo sutrikimų;
- pasireiškė kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate cukriniu diabetu.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei per gydymo laikotarpį pasireiškia bet kuris iš toliau išvardytų simptomų arba jie pasunkėja:

- **Plaučių uždegimas** (pneumonitas), pavyzdžiui, kvėpavimo sutrikimas, skausmas krūtinėje, naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys.
- **Žarnyno uždegimas** (kolitas), pavyzdžiui, dažnas viduriavimas, dažnai su krauju ir (arba) gleivėmis, dažnesnis nei įprastai tuštinimasis, kraujingos, juodos ar į degutą panašios išmatos ir stiprus pilvo skausmas ar skausmingumas.
- **Kepenų uždegimas**. Tarp simptomų minėtinas nenutrūkstantis pykinimas ar vėmimas, apetito praradimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, akių ir (arba) odos pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, lengviau nei įprastai pasireiškiantis kraujavimas ar mėlynių atsiradimas.
- **Hormonų liaukų problemos** (įskaitant hipofizę, skydliaukę ir antinksčius), galinčios turėti įtakos šių liaukų veiklai. Tarp simptomų minėtinas greitas širdies plakimas, galvos svaigimas, nuoalpis, didelis nuovargis, nuolatinis ar neįprastas galvos skausmas, svorio pokyčiai, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis ar vidurių užkietėjimas.
- **1 tipo cukrinis diabetas ar diabetinė ketoacidozė**. Diabeto simptomai yra didesnis nei įprastai alkio ar troškulio pojūtis, dažnas šlapinimasis, svorio mažėjimas, nuovargis ar pykinimas. Diabetinės ketoacidozės simptomai gali būti aptemęs mąstymas, mieguistumas, pilvo skausmas, dažnas ir gilus kvėpavimas, saldus ar vaisinis iškvėpiamo oro kvapas, saldus ar metalo skonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.
- **Inkstų uždegimas**. Simptomai – sumažėjęs šlapimo kiekis, putojantis šlapimas, kraujas ar kraujo pėdsakai šlapime, galintys pakeisti šlapimo spalvą, patinusios kulkšnys ar apetito stoka.
- **Odos problemos**, galinčios lemti sunkią odos reakciją, vadinamą toksine epidermio nekrolize, ir Stivenso-Džonsono sindromą. Simptomai, tarp kurių minėtinas išbėrimas, niežėjimas, odos pūslės ar opos burnoje ar nosies, gerklės ar lytinių organų gleivinėje.
- **Kitų kūno dalių uždegimas**, pavyzdžiui, akių (regos pokyčiai), sąnarių, raumenų, nervų, kasos (tarp simptomų minėtinas pilvo skausmas, pykinimas ar vėmimas) ar širdies raumens.
- **Su infuzija susijusios reakcijos**, pavyzdžiui, drebulys, šaltkrėtis, sustingimas, karščiavimas, niežėjimas, išbėrimas, kraujo priplūdymas ar veido patinimas, dusulys ar švokštimas, galvos svaigimas ar nuoalpis.

Jeigu vartojant vaistą Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau minėtų simptomų, nemėginkite patys vartodami kitus vaistus kontroliuoti pasireiškusių simptomus. Gydytojas gali:

- paskirti Jums kitus vaistus, kad būtų išvengta komplikacijų ir palengvėtų Jūsų patiriami simptomai;
- stebėti Jus;
- atidėti kitą ZYNYZ dozę;
- nutraukti gydymą; arba
- jeigu vartojant ZYNYZ Jums pasireiškė su infuzija susijusi reakcija, atsižvelgdamas į reakcijos sunkumą, sulėtinti ar nutraukti infuziją.

Atkreipiame dėmesį, kad išvardyti simptomai kartais gali būti uždelsti ir gali pasireikšti praėjus savaitėms ar mėnesiams po paskutinės suvartotos dozės.

Solidinių organų transplantato atmetimo komplikacijos, įskaitant transplantato prieš šeimininką ligą, pacientams, kuriems atlikta kaulų čiulpų (kameninių ląstelių) transplantacija naudojant donoro kamienines ląsteles, ši liga gali būti mirtina. Jos gali pasireikšti, jei transplantacija Jums buvo atlikta prieš pradėdant ar pradėjus vartoti ZYNYZ. Gydytojas stebės, ar Jums nesivysto šios komplikacijos.

Vaikams ir paaugliams

ZYNYZ negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes jis nebuvo tirtas šiai pacientų grupei.

Kiti vaistai ir ZYNYZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Tai ypač taikytina imuninę sistemą slopinantiems vaistams, pavyzdžiui,

kortikosteroidams, kurie gali sutrikdyti ZYNYZ poveikį. Jei esate gydomi ZYNYZ, gydytojas Jums gali paskirti kortikosteroidus, kad palengvintų nepageidaujamą poveikį, kuris gali pasireikšti vartojant vaistą. Jie vaisto poveikiui įtakos neturės.

Kontracepcija

Vaisingos moterys per gydymo laikotarpį ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutinės ZYNYZ dozės privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Jei esate nėščia, ZYNYZ vartoti negalite, nebent gydytojas jį Jums specialiai rekomendavo. ZYNYZ gali pakenkti Jūsų kūdikiui ar sukelti jo mirtį. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Žindymas

Nežinoma, ar ZYNYZ patenka į motinos pieną. Negalima atmesti pavojaus žindančiam vaikui. Jeigu žindote kūdikį, klauskite gydytojo patarimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ZYNYZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei jaučiatės pavargę, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite geriau.

ZYNYZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau, prieš Jums suleidžiant ZYNYZ sumaišomas su tirpalu, kuriame gali būti natrio. Jei druskos kiekis Jūsų maiste ribojamas, apie tai pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti ZYNYZ

ZYNYZ Jums bus skiriamas ligoninėje arba klinikoje, prižiūrint gydytojui, kuris turi patirties gydant nuo vėžio.

Rekomenduojama ZYNYZ dozė yra 500 mg kas 4 savaites.

Gydytojas Jums ZYNYZ sulašins per maždaug 30 minučių lašeline į veną (intraveninė infuzija).

Gydytojas nuspręs, kiek procedūrų Jums reikės.

Jeigu praleidote ZYNYZ skyrimo vizitą

Labai svarbu nepraleisti suvartoti šio vaisto dozę. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninę, kad būtų numatytas kitas Jūsų vizito laikas.

Nustojus vartoti ZYNYZ

Nutraukus gydymą gali nutrūkti vaisto veikimas. Nepasitarę su gydytoju gydymo nenutraukite.

Paciento kortelė

Svarbią informaciją iš šio pakuotės lapelio galite rasti paciento kortelėje, kurią Jums davė gydantis gydytojas. Svarbu, kad šią kortelę visada turėtumėte su savimi ir parodytumėte ją savo partneriui ar globėjams.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl gydymo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

ZYNYZ gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį, kuris gali tapti grėsmingas gyvybei ir lemti mirtį. Šis nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti bet kuriuo gydymo momentu ar net pabaigus gydymą. Vienu metu gali pasireikšti daugiau nei vienas šalutinis poveikis (apie simptomus žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių **sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite gydytojui:**

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių uždegimas (*pneumonitas*);
- žarnyno uždegimas (*kolitas*);
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- kepenų ląstelių pažeidimas (*hepatoceliulinė pažeidimas*);
- staigus inkstų pažeidimas (*ūminis inkstų nepakankamumas*);
- inkstų funkcijos sutrikimas (*inkstų nepakankamumas*);
- su infuzija susijusios reakcijos, galinčios sukelti simptomų, pavyzdžiui, drebulį, šaltkrėtį, sustingimą, karščiavimą, niežėjimą, išbėrimą, kraujo priplūdimą ar veido patinimą, dusulį ar švokštimą, galvos svaigimą ar nuoalpi.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kankorėžinės liaukos uždegimas smegenų pamate (*hipofizitas*);
- cukrinio diabeto sukeltas rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (*diabetinė ketoacidozė*);
- nervų pažeidimas, sukeliantis tirpimą ir silpnumą (*polineuropatija*);
- nervo suspaudimas pažeidus nervo šaknelę stubure (*radikulopatija*);
- balso stygų nervo, kuris dalyvauja kvėpuojant, ryjant ir kalbant, pažeidimas (*balso stygų paralyžius*);
- akių uždegimas (*uveitas*);
- ragenos ar skaidraus audinio priekinėje akies dalyje uždegimas (*keratitas*);
- širdies dangalo uždegimas, dažnai sukeliantis aštrų skausmą krūtinėje (*perikarditas*);
- širdies raumens uždegimas (*miokarditas*);
- kasos uždegimas (*pankreatitas*).

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*);
- sumažėjęs apetitas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- odos niežėjimas ;
- sąnarių skausmas (*artralgija*);
- pavargimas (*nuovargis*);
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (*hipotirozė*);
- padidėjęs skydliaukės aktyvumas (*hipertirozė*);
- nenormalus pojūtis, pavyzdžiui, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ar tirpimas (*parestezija*);
- padidėjęs kraujo fermentų aktyvumas kraujyje, įskaitant alanino aminotransferazę, aspartato aminotransferazę;
- padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje;

- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje;
- padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje;
- padidėjęs amilazės (krakmolą skaidančio fermento) aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs lipazės (riebalus skaidančio fermento) aktyvumas kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sumažėjusi antinksčiuose gaminamų hormonų sekrecija (*antinksčių nepakankamumas*);
- skydliaukės uždegimas (*tiroiditas*);
- tulžies latakų uždegimas (*cholangitas*);
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, sukeliantis akių ir odos pageltimą (*hiperbilirubinemija*);
- sąnarių uždegimas (*artritas*);
- raumenų uždegimas (*miozitas*);
- audinio, esančio tarp raumens ir odos, uždegimas, galintis sukelti odos tinimą (*eozinofilinis fascitas*);
- raumenų uždegimas, sukeliantis skausmą ar sustingimą (*reumatinė polimialgija*);
- sumažėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZYNYZ

ZYNYZ jums bus skiriamas ligoninėje ar klinikoje, už jo laikymą bus atsakingi sveikatos priežiūros specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą infuzijos tirpalą galima laikyti iki 24 val. nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje arba 8 val. nuo 20 °C iki 25 °C temperatūroje nuo paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos.

Nesuvartotą vaistų nelaikykite ir nevartokite pakartotinai. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZYNYZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra retifanlimabas.
Viename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 25 mg retifanlimabo.
Viename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg retifanlimabo.
- Kitos pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas (E262), ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, polisorbatai 80 (E433), injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „ZYNYZ sudėtyje yra natrio“.

ZYNYZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

ZYNYZ infuzinio tirpalo koncentratas (sterilus koncentratas) yra nuo skaidraus iki švelniai opalinio, nuo bespalvio iki šviesiai gelsvos spalvos.

Jis tiekiamas pakuote, kurioje yra 1 stiklinis flakonas su 20 ml koncentrato.

Registruotojas ir gamintojas

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Paruošimas ir vartojimas

- Parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių, ar nepakitusi spalva. Retifanlimabo tirpalas yra nuo skaidraus iki švelniai opalinio, nuo bespalvio iki šviesiai gelsvos spalvos. Be matomų dalelių. Jeigu tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos ar jame matoma dalelių, flakoną išmeskite.
- Flakono nepurtykite.
- Iš flakono pritraukite 20 ml (500 mg) retifanlimabo koncentrato ir perkelkite jį į intraveninės infuzijos maišelį, kuriame yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo injekcijoms ar gliukozės 50 mg/ml (5 %) tirpalo injekcijoms, ir paruoškite praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų nuo 1,4 mg/ml iki 10 mg/ml. Naudokite polivinilchlorido (PVC) ir di-2-etilheksilo ftalato (DEHP), poliolefino kopolimero, poliolefino su poliamidu ar etileno vinilacetato infuzijų maišelius.
- Praskiestą tirpalą išmaišykite švelniai vartydami. Infuzijos maišelio nepurtykite.
- Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Nesuvartotas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu lieka stabilus:
 - 8 val. laikant kambario temperatūroje (20–25 °C) (įskaitant infuzijos laiką). ARBA
 - 24 val. laikant šaldytuve (2–8 °C). Jei laikėte šaldytuve, prieš vartodami leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki patalpos temperatūros. Praskiestą tirpalą būtina suvartoti per 4 val. (įskaitant infuzijos laiką) nuo jo išėmimo iš šaldytuvo. Negalima užšaldyti.
- Jeigu praskiesto tirpalo spalva pakito ar jame yra pašalinių dalelių, išskyrus permatomas ar baltas daleles, tirpalą išmeskite.
- Tirpalą suleiskite infuzija į veną per 30 minučių per intraveninę vamzdelį su steriliu nepirogeniniu menkai baltymus sujungiančiu polietersulfono, polivinilidenfluorido arba celiuliozės acetato 0,2–0,5 mikronų į vamzdelį įmontuotu ar pridėdamu filtru arba su 15 mikronų į vamzdelį įmontuotu tinkleliu arba pridėdamu filtru.
- Tuo pačiu infuzijos vamzdeliu kitų vaistinių preparatų vartoti negalima.

Atliekų tvarkymas

- Retifanlimabas yra vienkartinio vartojimo, flakone likusią nesuvartotą dalį išmeskite.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.